

Prefața

Lucrarea pe care încerc să o prezint abordează probleme de fiziopatologie, de la aspectele generale(febră, inflamație, hemostază, metabolisme) până la cele particulare, ale marilor aparate funcționale ale organismului.

Motivația imediată a lucrării este aceea de a transmite noțiuni de teorie și observație directă, referitoare la mecanismele de producere a bolilor, având la bază lucrări fundamentale și descoperiri recente din domeniul fiziopatologiei. Nu se prezintă ca o lucrare închisă ci ca un script deschis la care pot fi în permanență aduse completări sau făcute corecturi, pentru că fiziopatologia este un domeniu în care cunoașterea are o evoluție permanentă.

Atunci când am început munca la rândurile de față, gândul meu s-a îndreptat spre colaboratorul direct al medicului, asistentul medical.

Cunoașterea principalelor probleme de patologie îl ajută în efortul lui de a deveni un bun profesionist.

Am socotit că este necesară apariția unei lucrări cu asemenea temă deoarece ea lipsește în peisajul științific medical sibian, împlinind într-un fel domeniul teoretic al științelor medicale la care contribuie universitarii sibieni.

Dr. Minerva Boitan

LISTA DE ABREVIERI

AC	anhidrază carbonică
AG	acizi grași
ACTH	hormon stimulator al corticosuprarenalei
AGE	produși de glicozilare avansată
BPOC	bronhopneumopatie cronică obstructivă
CHM	complex major de histocompatibilitate
CRP	proteină C reactivă
CEPT	colesterol ester transfer proteină
CI	cardiopatie ischemică
CID	coagulare intravasculară diseminată
CSR	corticosuprarenală
DC	debit cardiac
EGF	factor de creștere a endoteliului
EDRF	factor de relaxare endotelial
EV	endoteliu vascular
FNA	factor natriuretic
GLUT	transportori pentru glucoză
GN	glomerulonefrită
GTP	guanozit trifosfat
HLA	antigene leucocitare umane
HMWK	kininogen cu greutate moleculară mare
HTI	hipertensiune intracraniană
IC	insuficiență cardiacă
IH	insuficiență hepatică
IR	insuficiență renală
IRA	insuficiență renală acută
IRC	insuficiență renală cronică
ISR	insuficiență suprarenală
IFN	interferon
IL	interleukină
IMA	infarct miocardic acut
LES	lupus eritematos sistemic
LPL	lipoprotein lipază
LCAT	lecitin colesterol acil transferază
MCF	factor chemotactic pentru macrofag
M-CSF	factor stimulator al coloniilor de macrofage
MODY	maturity onset diabetes of the young
MPO	mieloperoxidază

NO	oxid nitric
OVTL	organul vascular al lamei terminale
PAF	factor activator plachetar
PAI 1	inhibitorul activatorului plasminogenului
PDGF	factor de creștere derivat din plachete
PG	prostaglandine
PNC	pielonefrită cronică
PR	poliartrită reumatoidă
ROS	specii reactive de oxigen
RPV	rezistență vasculară periferică
SOD	superoxid dismutaza
SR	suprarenală
SN	sindrom nefrotic
TNF	factor de necroză tumoral
TSH	hormon stimulator al tiroidei
TX	tromboxan
VCAM-1	vascular cell adhesion molecule-1

I. INTRODUCERE ÎN FIZIOPATOLOGIE

Fiziopatologia, termen de origine greacă derivat din cuvintele: physis - ființă , natură, pathos – suferință și logos - știință, cuvânt a fost definită de Prof. Dr. Osmo Hanninen ca ”știința care se ocupă de descifrarea mecanismele lor care apar atunci când limitele normalului au fost depășite”.

Termenul a fost introdus pentru prima dată de Jean Fernel în 1544, cel care a împărțit bolile în suferințe ale întregului organism și suferințe ale unui organ sau ale mai multor organe.

Fiziopatologia se constituie ca o disciplină fundamentală aflată la interfața dintre medicina preclinică și cea clinică.

Obiectul fiziopatologiei îl reprezintă studiul mecanismelor de producere a bolilor și reacțiile de răspuns ale organismului la activitatea agentului patogen, evoluția procesului patologic constituit și stabilește principii generale de prevenire a bolilor.

Fiziopatologia are datoria de a lămuri comportamentul: mecanismelor de reglare, integrare și adaptare la condițiile neobișnuite de mediu; limitele acestor mecanisme; consecințele depășirii acestor limite pentru organismul supus agresiunii și reacțiile compensatoare care apar în organism cât și decompensarea lor.

Ea vine în întâmpinarea dorinței de a face legătura între cunoștințele însușite la disciplinele de anatomie, biochimie, fiziologie e.t.c și nevoile clinice de diagnostic rapid, corect, terapie adecvată și profilaxie. Utilizează noțiuni de biologie moleculară și celulară, fiziologie, biochimie, biofizică, genetică. Cu toate, că nu poate fi minimizat rolul materialului genetic în apariția bolilor, factorii de mediu rămân dominanți în mecanismul fiziopatologic.

Fiziopatologia utilizează ca metodă de studiu:

Experimentul de laborator (acut sau cronic). Prin el se înțeleg într-o formă mai precisă legile materiale aplicate în biologie. În laborator se observă efectele manipulării unor tehnici pe modele experimentale (animal sau culturi de celule). Transpunerea lor la om este dificilă deoarece mecanismele adaptative ale omului sunt mult mai complexe.

Explorarea chimico-funcțională ne permite obținerea unor informații asupra nivelul organismului investigat, rezervelor biologice, capacității de adaptare la diferite agresiuni și influenței pe care o are suferința unui organ asupra organismului.

Fiziopatologia este deci o disciplină de graniță între învățământul preclinic și clinic, care prin diverse metode de investigare funcțională, invazive și noninvazive permite cunoașterea mecanismelor de producere a bolilor.

II. TEREN, CONSTITUȚIE, REACTIVITATE

Noțiuni generale

Genotipul reprezintă totalitatea genelor care codifică caracterele organismului exprimate în diferite etape ale dezvoltării ontogenetice.

Fenotipul reprezintă ansamblul de caractere codificate de genotip (phenen-arăta, typos-tip), ceea ce se “observă”, se arată caracteriologic de la un individ aflat în studiu. Depinde de mijloacele tehnice utilizate.

Constituția reprezintă ansamblul caracterelor structurale și abilităților funcționale ale unui organism, rezultate din alcătuirea zigotică a genomului său, din relațiile de codificare genetică, relații care se desfășoară temporal în cursul dezvoltării ontogenetice. Este expresia fenotipică a genotipului și are un caracter dinamic datorită acțiunii factorilor de mediu tradusă la un moment dat printr-un anumit teren.

Terenul reprezintă rezultanta interacțiunii dintre constituție și factorii de mediu fiind definit prin starea caracterelor funcționale și structurale ale unui organism într-un anumit moment al dezvoltării sale biologice.

Terenul include pe lângă noțiunea de constituție și totalitatea modificărilor suferite într-un anumit moment al dezvoltării ontogenetice.

Rezumând cele enunțate: constituția este un complex de structuri și abilități funcționale, genetic determinate care evoluează pe de o parte ca urmare a unui “program” genetic predeterminat și pe de altă parte sub influența factorilor ecologici.

Variațiile constituției determină terenul, înțeles ca o noțiune dinamică și definit prin starea caracterelor funcționale și structurale ale unui organism într-un anumit moment al dezvoltării sale biologice.

Ex. de teren în care modificările constituției rezultă din evoluția programată genetic predeterminată a organismului: starea de făt, starea de pubertate, bătrânețea, menstruația.

Terenul apare de cele mai multe ori ca o rezultată a acțiunii modificatoare a factorilor genetici programați și a celor ecologici care pot acționa fie asupra genotipului, dar de cele mai multe ori asupra fenotipului. Ex. : sarcina și lactația.

Terenul reprezintă un anumit moment din evoluția constituției și-n cursul ciclului vital organismul cunoaște o înșiruire succesivă de terenuri.

Așa se înțelege de ce la un moment dat variațiile caracterului (origine intrinsecă sau provocată de mediu) condiționează configurații constituționale proprii unui teren caracterizat fie prin: creșterea rezistenței organismului la acțiunea factorilor de mediu (teren favorizat) și stare asemănătoare de manifestarea unei boli sau prin stare patologică manifestă (teren patologic).

a) Teren favorizat se regăsește când:

- organismul antrenat devine capabil de performanțe deosebite,
- organismul căruia îi crește rezistența la factorii de mediu în urma imunizării artificiale sau naturale.

b) Terenul patologic este un teren “specificat”.

Specificarea îi conferă organismului predispoziția pentru o boală care se manifestă sub influența unor anumiți factori.

Ex.: teren specificat pentru T.B.C. – boală ce apare sub influența unor anumiți factori ecologici.

Există și teren patologic propriu-zis, terenul ce apare în cursul evoluției unei boli și este specific bolii respective (teren bacilar, bronșitic).

Acest tip de teren poate predispute la apariția unei boli sau poate prezenta un avantaj selectiv.

Ex. terenul indus de rujeolă predispute la TBC; deficitul heterozigot de glucoză 6 fosfat dehidrogenază eritrocitară este un factor predispozant pentru apariția anemiei hemolitice sub acțiunea primadinei dar, conferă rezistență la infestarea cu *Plasmodium falciparum*. În concluzie, terenul poate prezenta o configurație normală, configurație avantajoasă (antrenament, imunitate), sau configurație patologică ca o stare patologică manifestă sau o stare predecesoare unei manifestări clinice (teren hipertensiv, bacilar, bronșitic, diabetic, gutos, nevropat).

Factorii care condiționează terenul

I. Factorii genetici

Totalitatea caracterelor unui organism sunt determinate de factori genetici care alcătuiesc aparatul genetic al organismului.

Fiecare genă determină printr-un sistem de codificare biochimică lanțuri polipeptidice care la rândul lor alcătuiesc proteinele constituind baza structurală și funcțională a caracterelor organismului.

Genele cooperează între ele la nivel celular și intercelular prin tipuri de interrelații.

Cooperarea genelor la nivel celular este completată cu interrelații funcționale dintre celule și mai ales cu factorii de mediu.

Interrelația genelor la distanță cât și relațiile cu factorii sunt asigurate de cele 2 sisteme de integrare: sistemul nervos (S.N.) și sistemul endocrin (S.E.).

S.N. este colecționarul informațiilor asupra dinamicii și acțiunii factorilor de mediu, iar impulsurile nervoase se transmit celulelor prin intermediul hormonilor secretați de glandele endocrine sau mediatori chimici asemănători hormonilor.

Datorită interrelațiilor intergenice, genele alterate nu se exprimă patologic în sistemele poligenice, decât în condiție de mediu în care caracterul corespunzător este solicitat sau stressat.

Terenul este condiționat de acțiunea factorilor de mediu care în ansamblu constituie peristaza.

II. Factorii de peristază

În această noțiune intră toate condițiile mediului înconjurător sau ale homeostaziei organismului care pot exercita anumite influențe în instalarea și producerea bolilor.

Cei mai importanți factori sunt :

Alimentația, factor de prim ordin în reacțiile de răspuns ale organismului. O rație echilibrată în principii alimentare este una din condițiile prevenirii, evoluției și tratamentului bolilor (proteine, vitamine, săruri minerale, glucide). Raportul între principiile nutritive influențează capacitatea de răspuns a organismului. Astfel:

- deficitul alimentar în proteine favorizează: bolile infecto-contagioase; scade capacitatea de apărare și întârzie vindecarea.
- deficitul de calciu favorizează: cariile dentare, osteopatiile și bolile neuro-musculare.

Boli preexistente

Bolile din perioada embrionară influențează terenul și reactivitatea, capacitatea de apărare a organismului, influențează apariția hepatitelor, maladiilor de sistem, nefrite, tulburări digestive, cardio-vasculare, boli alergice, metabolice, nefropatii.

Patologia actuală se referă la existența unor boli asociate fără legătură cu boala de bază dar pe care o pot influența.

Ex.: afecțiunile dentare au gravitate mai mare la diabetici; afecțiunile paratiroidelor duc la maladii de dinți și maxilare; bolile hepatice și pancreatice modifică secreția glandelor salivare.

Factorii sociali sunt legați de cei biologici, ei privesc condițiile de viață și mediu (inclusiv familiale), stresul, grijile cotidiene, etc.

Complexul mare de factori implicați în definirea terenului fac dificilă realizarea unei clasificări a populației umane în tipuri constituționale sau de teren.

Fiecare organism constituie o individualitate diferită de alți indivizi. Astfel a fost introdus termenul de **fenotipie**.

Fenotipia individuală reprezintă totalitatea însușirilor unui organism care pot fi exprimate în indici calitativi sau cantitativi (conformație fizică, grup sanguin, tipuri de S.N., grupe leucocitare).

Aceasta se împarte în :

a) *Fenotipia constituțională* ce caracterizează indivizii după predominanța unui organ, sistem sau funcție. Pe baza ei au fost identificați: tip respirator, tip digestiv, tip simpaticoton sau vagoton. După secreția endocrină : hiper sau hipotiroidism.

b) *Fenotipia imonologică*

Specificitatea imunologică este determinată de structurile specializate care formează aparatul imunitar, pe baza căruia se formează o anumită structură a organelor și țesuturilor, un anumit specific de antigeni și anticorpi.

Patologia determinată de această fenotipie: incompatibilitatea sanguină, boli alergice, anemii, transplantul de organ, implantul dentar,

c) *Fenotipia endocrină*. Glandele endocrine imprimă una din importantele caracteristici ale terenului și reactivității; hiper/hipo funcția unei glande poate modifica reacția de răspuns a organismului. Tulburările sistemului hipotalamo-hipofizocorticosuprarenal joacă rol important în adaptarea la agresiune. Selye le descrie în "sindromul genelor de adaptare".

d) *Fenotipia nervoasă*. Pe scară filogenetică cu cât un organism este mai evoluat cu atât acțiunea sa este subordonată S.N.

Pavlov a afirmat că reacția de răspuns depinde de 2 procese fundamentale ale scoarței cerebrale: excitația și inhibiția stabilind 4 tipuri de S.N.: puternic, echilibrat și mobil; puternic, echilibrat și inert; puternic, neechilibrat; slab inhibat.

Descoperirea celui de al doilea sistem de semnalizare i-a permis autorului să descrie 3 tipuri de S.N.: gânditor, artistic și intermediar.

Bolnavii anxioși, deprimați, prezintă reacții postagresive dezordonate, discordante sau reduse. Șocul traumatic este agravat de oboseală, panică.

Terenul și reacțiile de răspuns în surmenaj sunt dependente și de activitatea S.N. vegetativ, fapt ce a dus la delimitarea unei predominanțe parasimpatice sau simpatice.

Parasimpaticotonii se caracterizează prin predominanța proceselor anabolice, capacitate de apărare, antitoxică superioară, procese mai active de mobilizare a leucocitelor.

Simpaticotonii: au M.B. mai ridicat, răspunsuri reactive vii, prompte, mobilizare rapidă de catecolamine și se epuizează repede.

Dezechilibrele între cele 2 componente au fost incluse în noțiunea de “distonie neuro-vegetativă”.

e) *Vârsta (ilicibiologia)*

Terenul prezintă o serie de trăsături cronologice care se exprimă printr-o reactivitate particulară la diferite vârste.

Astfel că :

- nou-născutul are reacții foarte limitate datorită incompletei dezvoltări a sistemelor cu caracter de barieră, sinteza redusă de anticorpi (A.C.) și dezvoltare incompletă a S.N.,
 - nou-născutul imatur are o dezvoltare morfofuncțională deficitară și mecanisme de apărare foarte reduse,
 - pubertate se caracterizează prin prezența de anemii, boli alergice, boli neuro-endocrine, boli dento-gingivale,
 - vârstnicii prezintă următoarele caracteristici: scade apa în țesuturi, scade elasticitatea vasculară prin depuneri de colesterol, crește T.A., scade forța de contracție a mușchiului, perfuzarea redusă a organelor, sensibilitate crescută la infecții, tendință de cronicizare a bolilor.
- c) *Sexul* este unul din parametrii majori ai individualității biologice care determină terenul pe plan fenotipic la vârsta pubertății.

Ritmul catamenial la care participă hipofiza și ovarul antrenează efecte ca: hiperexcitabilitatea neuro-psihică, congestia organelor din sfera genitală și abdominală, modificări funcționale ce duc la boli ca: dischinezii biliare, cistite hormonale, infecții în sfera genitală. La femeia gravidă o serie de afecțiuni se pot acutiza: cardiace, pulmonare, endocrine, metabolice.

Predispoziția și diateza

Predispoziția și diateza reprezintă configurațiile terenului instalate anterior unei manifestări clinice datorită acumulării temporale de factori de risc prin modificări cantitative ale caracterelor sau abilităților funcționale. Aceste modificări pot fi imperceptibile clinic sau se pot detecta cu instrumente simple.

Ex. Stanler în 1974 a demonstrat că bolnavii hipertensivi cu activitate normală pot prezenta modificări EKG și radiologice care atestă instalarea unei complicații cardiace. Creșterea T.A. este factor de risc pentru complicații. Statisticile demonstrează că unul din doi bolnavi cu H.T.A. ignoră terenul maladiv.

Diateza(diathesis, angajament, dispoziție), este o stare alterată a terenului rezultată din acțiunea predominantă a factorilor de risc, de origine ecologică, deși componenta genetică nu este exclusă, mai puțin utilizată.

Reactivitatea este răspunsul organismului la acțiunea mediului; depinde de stările constituționale în care se află individul și expresia funcțională a terenului sau predispoziției.

Constituția, terenul, reactivitatea sunt noțiuni care se referă la un ansamblu de caractere ale organismului. Predispoziția vizează caractere singulare sau grupe de caractere când sunt specificate (bacilar, bronșitic, hipertensiv, etc). Limitarea tipologică este posibilă doar pentru noțiunea de teren.

Factorii care condiționează reactivitatea

- *factori genetici*
- *factori de mediu*
- *factori fizici*
- *factori chimici*
- *alimentația:*
- *factori cronobiologici*
- *vârsta*

III. BOALA

Definirea stării de **boală** este una dintre cele mai dificile probleme teoretice ale medicinei. În general, se consideră a fi o abatere de la normal, adică opusul stării de sănătate.

La menținerea stării de sănătate, participă o serie de factori endogeni ce țin de starea celulelor, organelor, sistemelor, relațiile dintre ele și factori din mediul social cum ar fi alimentația, condițiile de viață, factori geografici, nivelul asistenței sociale. Echilibrul funcțional al organismului realizat de mecanisme neuro endocrine dispune de mecanisme de adaptare și de rezerve funcționale care în anumite situații pot realiza performanțe care depășesc valorile normale. Rezervele funcționale diferă de la individ la individ. Cel mai complex control este cel genetic cu acțiune atât celulară cât și extracelulară.

Urmărind valorile normale ale unor parametri(pH, pO₂) se constată că acestea reprezintă de fapt, niște variații numerice în jurul mediei(val medie $\pm$ 2 derivații standard).

În anumite circumstanțe, cum ar fi solicitările intense sau de durată, sau când rezervele funcționale ale organismului au fost reduse, procesele adaptative nu reușesc să mențină un echilibru și se impune intervenția unor mecanisme suplimentare care să le compenseze deficitul, dar acestea sunt neeconomice, reduc rezervele funcționale și generează un cerc vicios. Se poate afirma, că mecanismele compensatoare poartă riscul dereglării proceselor lor funcționale, a ineficienței compensării și trecerii de la starea de sănătate la cea de boală.

Conceptul de sănătate, este definit de OMS ca „bunăstare fizică, psihică și socială”.

Boala este o stare patologică în care au fost depășite echilibrele homeostatice, acea stare care cuprinde toate fenomenele obiective și subiective anormale provocate de cauze endogene sau exogene. Exemple: creșterea T⁰ corpului cu 6-7 grade determină creșterea metabolismului celular și chiar moarte celulară; creșterea pH-ului sau scăderea cu 0,58 nu este compatibilă cu viața, creșterea K deprimă miocardul și duce la stop cardiac; scăderea K produce paralizii de organe; scăderea Ca-lui determină contracții tetanice; scăderea glucozei poate duce la coma hipoglicemică și decerebrare. Controlul se poate face prin feed back negativ și pozitiv și prin sistemul nervos și glandele endocrine.

Criterii de clasificare a bolilor

Criteriul anatomic: în raport cu organul lezat sunt cardiopatii, nefropatii, hepatopatii; după sistemul afectat: boli ale sistemului nervos, osteoarticular.

Criteriul semiologic, după gravitate: supraacute, acute, subacute, cronice.

Criteriul etiologic: boli traumatice, infecțioase, metabolice;

Criteriul apariției în ontogeneză: boli ereditare prin perturbarea gameților și se transmit în arborele genealogic; boli congenitale cu debut în perioada embrionară, după formarea embrionului și boli dobândite.

Criteriul ponderii dintre structura genetică și mediul ambiental de viață: boli genetice- anomalii cromozomiale, boli paratipice în care mediul este predominant și boli multifactoriale în care predispoziția genetică se asociază cu mediul: HTA, guta, DZ.

Denumirea bolilor se mai face după: numele cercetătorului: Chron, Hodgkin; prin adăugarea unui sufix la denumirea latină a unui organ; după gravitate: ușoare, medii, grave; în primare și secundare: benigne și maligne.

Caracteristicile bolii

Deși, patologia este foarte diversificată există câteva caracteristici comune tuturor bolilor. Acestea sunt: *etiologia, patogeniza, manifestări clinice și patologice, complicații și sechele, prognostic, epidemiologie (incidența bolii).*

III.1. Etiologia generală

Etiologia este partea din patologie care se ocupă cu studiul cauzelor bolii, atât cauze determinate fără de care boala nu se produce cât și condiții care favorizează sau împiedică acțiunea agentului patogen. Boala este întotdeauna determinată de un agent patogen.

Există factori de risc modificabili ca: fumat, sedentarism, obezitate, HTA și factori nemodificabili ca: vârsta, sex, trăsături genetice).

Clasificarea generală a factorilor etiologici

După caracterul patogenității:

- a. *Factori principali determinanți:* HIV- SIDA;
- b. *Factori secundari favorizanți:* umezeala, subnutriția, afecțiuni anergizante pentru TBC;

După agresivitate:

- a. *Factori obligator patogeni:*
 - curent electric de voltaj și amperaj mare;
 - sindrom de strivire;
- b. *Factori condiționat patogeni:* doar indivizii reaginici fac manifestări de hipersensibilitate de tip I în contact cu alopene banale din mediu.

După tropismul lor: neurotropi (alcoolul); renotropi (săruri de metale grele), hepatotropi (tetraclorura de carbon); hematotropi: nitrati, nitriți, substanțe methemoglobinizante; cu acțiune generală: cianurile ce blochează enzimele lanțului respirator.

După originea lor:

A. Factori exogeni din:

Mediul social: conflicte sociale etnice, religioase, etc; condiții nefavorabile din mediu; criminalitatea, jaful; stresul.

Mediul cosmic: fizici, chimici, biologici.

Factorii fizici:

- *mecanici* care își exercită acțiunea ca factori traumatici producând: distrucții tisulare în zona lezată, contuzii, plăgi, excoriații, infecție, hemoragie și chiar apariția șocului traumatic.
- *termici* acționează prin frig sau căldură. Frigul determină apariția degerăturilor și hipotermie corporală,

Factorii electrici la care producerea leziunilor depinde: de tipul de curent (cel alternativ este mai periculos, produce contracții musculare mai puternice), amperajul și voltajul curentului, de calea pe care o urmează în organism fluxul de curent. În creier poate determina inhibarea centrilor vitali din trunchiul cerebral cu afectarea funcției cardio-pulmonare și moartea “ amperii omoară și volții ard ”.

Radiațiile ionizante

Acțiunea lor nocivă este dependentă de: tipul de radiație, doza absorbită, timpul de acțiune, tipul de țesut.

Surse de radiații: de la soare, influențează dezvoltarea tumorilor pielii sau a elastozei dermale; accident nuclear; tehnici de diagnostic și terapie.

Mecanisme de producere a leziunilor prin radiații:

- *prin acțiune directă*, țintită pe molecula de ADN, cu ruperea celor două spirale ale helixului, lezarea bazelor purinice și pirimidinice ce induc moarte celulară;
- *prin acțiune indirectă* cu formare de radicali liberi ($H\cdot$, $OH\cdot$, H_2O_2 , $O_2^{\cdot-}$), vor reacționa cu componentele celulare ducând la distrugerii oxidative.

Gradul de lezare tisulară depinde de: cantitatea de radiație absorbită, timpul de expunere și tipul radiației. Undele electromagnetice cu raze X sunt mai distructive decât aceeași doză administrată sub formă de particule.

Afectarea celulelor depinde și de activitatea lor mitotică, în sensul că există celule cu radiosensibilitate ridicată ca: foliculul firului de păr, măduva osoasă, sistemul limfoid, celulele germinative și celule cu radiosensibilitate scăzută ca: ficatul, rinichiul, pancreasul, țesutul muscular și cartilajinos.

La nivelul celulei, radiațiile produc modificări structurale cu risc de transformare neoplazică. La nivel vascular, există risc de producere a trombozelor iar la nivelul pielii, risc de radiodermită manifestată prin piele subțire, atrofică, depigmentată. Asupra sângelui efectul radiațiilor se evidențiază prin citopenie, începe cu limfopenia, continuă cu granulocitopenia și mai târziu cu trombocitopenia. Anemia apare după câteva săptămâni și este persistentă prin leziuni medulare. Efectul pe gonade se manifestă prin sterilitate, iar pe plămân prin distrucții alveolare, fibroză interstițială și insuficiență respiratorie. Pe intestin radiațiile produc ischemia mucoasei, atrofia ei și necroză intestinală.

Țesutul nervos este relativ rezistent, dar în timp se poate produce necroza creierului și la copil insuficiența dezvoltare a sistemului nervos.

Prin expunere prelungită la radiații se pot produce tumori ale pielii de tipul carcinomului, tumori ale capului, gâtului, mediastinului (limfoame, leucemii, cancer tiroidian).

Radiațiile ionizante produc în general stres oxidativ și boală de iradiere, iar cele neionizante afectează tegumentele și ochii.

Factorii kinetozici, de mișcare (acelerație, propulsie, imponderabilitate) produc o polisimptomatologie cardio-respiratorie și digestivă prin excitarea anormală a receptorilor vestibulari din urechea internă, conectați cu centrii vegetativi din hipotalamus și nucleii cerebeloși.

Factorii chimici au efecte metabolice (alcool), corozive (acizi sau baze puternice), mutagene (lezarea ADN-ului are efect cancerigen) și alergice. Efectul factorilor chimici poate fi local sau general și depinde de: gradul de toxicitate, concentrație, capacitatea de penetrație în țesuturi, nivelul proceselor metabolice pe care le interferează și de posibilitatea organismului de a-i neutraliza.

Alcoolul metilic- metanolul- este utilizat la prepararea solvenților și a dizolvanților; metaboliții lui sunt: acidul formic și formaldehida care sunt toxice pentru retină și neuronii corticali. Efecte: tulburări vizuale până la cecitate, acidoză metabolică și depresia SNC.

Insecticidele se găsesc sub forma de hidrocarburi clorurate (DDT, ALDRIN) și organofosforice (malathion, dimpilat, pirofosfați); produc intoxicații acute sau cronice, manifestate prin hiperexcitabilitate, delir, convulsii la hidrocarburi și spasme musculare, paralizie flască, aritmii cardiace prin inhibarea acetilcolinesterazei de către organofosforice.

Ciupercile

Amanita muscaria prin efecte parasimpatomimetice produce hipersalivație, transpirație, constricție pupilară, fenomene gastrointestinale, bradicardie și hipotensiune.

Amanita phalloides produce moarte la 30-50% din cei intoxicați.

Amanita inhibă ARN polimeraza, induce o simptomatologie severă gastro-intestinală, cardiacă până la colaps, convulsii și comă. Poate produce necroză hepatică centrolobulară și necroza tubilor renali.

Monoxidul de carbon CO este un gaz inodor, asfixiant rezultat din arderea incompletă a unor substraturi ca: benzina, gaze naturale, ulei, cărbune, lemn, tutun. CO din mediu intră în competiție cu O₂ pentru legarea de Hb (carboxihemoglobina) sau de mioglobina; afinitatea CO pentru Hb este de 200-220 de ori mai mare decât pentru oxigen. Blocarea Hb cu CO împiedică fixarea și transportul oxigenului spre țesuturi ducând la modificarea curbei de disociere a O₂ Hb și scăderea saturației în oxigen a sângelui și scăderea oxigenării tisulare. CO la nivelul celulelor blochează enzimele lanțului respirator ca citocromoxidaza, triptofan deoxigenaza și triptofan oxidaza.

Cianura este prezentă în sâmburele de piersică, caise, migdale și cireșe negre; interferează cu enzimele lanțului respirator; antidotul este nitritul ce formează methemoglobina care disociază cianura legată de enzime.

Metale grele: As,Pb,Hg

Arsenul interferează cu procesele enzimaticе, se leagă de grupările sulfhidril. Se găsește în insecticide, ierbicide, substanțe de deratizare, compuși industriali. Se detectează în păr, unghii, piele (maro-negru).

Mercurul(Hg) se leagă de grupările sulfhidril. Are efect inhibitor asupra proceselor oxidative mitocondriale.

Intoxicația acută se manifestă la ingerarea de pește sau cereale contaminate, cu eroziuni ale mucoasei bucale și gastrice, necroză tubulară renală acută, edem cerebral.

Intoxicația cronică se produce de la fungicide sau unguente dermatologice, apar depozite de mercur în gingii, cefalee, scăderea memoriei, gastrite cronice, SN.

Plumbul(Pb) pătrunde pe cale respiratorie și digestivă. Se depozitează în vase, intoxicațiile apar prin poluarea aerului, în industria producătoare de baterii, spray-uri, vopsele.

Efecte: neurotoxicitatea(encefalopatie la copil și nevrită periferică la adult), acidoză tubulară proximală renală- sindrom Fanconi, colică saturnină, anemie(creșterea fragilității eritrocitelor prin inhibarea enzimelor ce intervin în metabolismul lor, una fiind ALA dehidraza acidului aminolevulinic, ALA crește în urină.

Se suspectează intoxicația cu Pb când avem anemie cu punctare bazofilică a eritrocitelor, Pb sanguin crescut, linia gingivală la Pb, ALA urinar crescut.

Medicamentele: reacțiile adverse ale medicamentelor induc boli iatrogene, intoxicații accidentale, supradozaj, interacțiuni medicamentoase.

Reacțiile adverse pot fi de: idiosincrazie ca răspuns imprevizibil la orice substanță sau răspuns de hipersensibilitate care duce la șoc anafilactic.

Manifestări: piele – erupție cutanată, ficat- colestază(hepatită), rinichi- nefrită interstițială ce poate să se complice cu necroză papilară medulară (analgezice), plămâni- pneumonie până la fibroză interstițială, măduvă-pancitopenie, celule sanguine- reacții imunologice la penicilină, metil-dopa, idiosincrazie- agranulocitoza la cloramfenicol.

Factorii ce aparțin de mediul social

Tutunul are efect prin toxine și carcinogeni(peste 40). Tutunul mestecat produce cancer bucal, trabucul cancer de buze și laringe, țigareta cancer bronhic, esofagian, gastric, pancreatic, renal, vezical și limfatic. Este un factor de risc pentru infarctul miocardic, insuficiența cardiacă, ASC, accidente vasculare, bronșită cronică, emfizem, boli vasculare periferice. Efectul fumatului pasiv: astm bronhic, iritații ale mucoaselor și cancere.

Alcoolul etilic are o rată de metabolizare de 100-150g/kg corp/oră; este oxidat în ficat 90%, tub digestiv, rinichi și măduvă 10%;

Efectele alcoolului etilic: alterează membrana mitocondrială, favorizează sinteza hepatică a TG (steatoză hepatică), afectează metabolismul proteic, afectează metabolismul glucidic (intoleranță la glucoză, hipoglicemie, crește insulina circulantă),

afectează membrana celulară (manifestări neurologice). Metabolitul cel mai toxic este *acetilaldehida*.

Complicații și sechele: ficatul grăsos, ciroza alcoolică, insuficiența hepatică, gastrita acută și cronică, cardiomiopatia dilatativă, polinevrită periferică prin degenerarea tecii de mielină, pancreatită acută și cronică, atrofii cerebrale și demență.

Drogurile: marijuana, heroina produc complicații toxice, dependență fizică, și psihologică. Marijuana produce bronșită cronică și cancere. Heroina, deprimă respirația, produce moarte subită prin supradozaj, infecții bacteriene și virale; cocaina acționează pe sinapsele dopaminergice prin blocarea recuperării neurotransmițătorului cu creșterea activității sinaptice și stimularea SNC.

Agenți de mediu ce determină boli profesionale

Praful de siliciu produce silicoza la sticlari, mineri, lucrători din industria cimentului. **Antracoza** prin particule fine de carbon apare la cei care lucrează cu cărbune. **Asbestoza** apare după expunere la azbest în șantierul naval și construcții.

Agenți biologici cauzatori de boală

Bacteriile pot fi: saprofite, colonizează intestinul și vaginul (generează boli când scade rezistența organismului) și patogene când generează boala prin producere de enzime și toxine. Patogenitatea bacteriei este mediată prin: pili bacterieni, toxine (endo și exotoxine), agresine și formarea de complexe imune.

Virusurile sunt agenți infecțioși submicroscopici, formați dintr-un miez de acid nucleic și un înveliș proteic la exterior. După acizii nucleici se împart în viruși ADN și ARN.

Efecte: distrugeri celulare cu răspuns inflamator imediat, distrugeri tisulare cronice la infecții latente și transformare celulară (celulă malignă).

Mecanisme: efect citopatic direct (virusul hepatitei A), răspuns imun indus (VHB), includerea genelor virale în genomul gazdei.

Fungii duc la apariția astmului alergic și pneumonie în stări de imunodepresie.

Ciupercile între care cea mai frecventă este *Candida albicans* produce local vaginite, gingivite și reacții sistemice la imunodepresia.

Paraziții sunt protozoare și helminți, produc reacții inflamatoare cu eozinofile și granuloame, au risc de apariție a unor tumori.

Factori endogeni implicați în boală

Factori genetici

Genetica medicală se ocupă de patologia genelor; sunt 2000 entități clinice cu determinism genetic; genele pot suferi mutații transmițând caractere modificate, mutațiile pot fi spontane sau produse de radiații, medicamente, virusuri. Gena mutantă este agentul etiologic al bolii ereditare.

Boala este o modificare a fenotipului. Există boli monogenice cu o genă mutantă, apar la heterozigoți dacă trăsătura este dominantă, la homozigoți, dacă este X-linkată și boli poligenice.

În general în apariția bolilor sunt implicați și factori de mediu. Bolile ereditare se transmit prin generații, cele congenitale sunt prezente la naștere și sunt cauzate de factori genetici sau de mediu și bolile familiale apar la mai mulți membrii dintr-o familie.

Factorii de risc

Cunoașterea factorilor de risc ajută la prevenirea bolilor, ei reprezintă condiții și fenomene care determină trecerea de la sănătate la boală.

Factorii de risc extrinseci sunt factori ecologici din macro sau micro climatul de viață și factori biotici care trăiesc cu organismul uman într-o competiție permanentă. Factorii de risc pot fi:

- profesionali la personalul sanitar din secțiile de radiologie, la mineri, la stomatologi(SIDA, hepatite);
- nutriționali, carența în aa esențiali, AG și vitamine scade imunitatea și predispune la infecții;
- geografici: carența în iod produce gușă, excesul de sodiu produce HTA, consangvitatea produce malformații congenitale;
- iatrogeni: tratamentul cu antibiotice și sulfamide poate induce hemoragii prin carență de vitamină K datorită asanării florei bacteriene care o sintetizează. Transfuziile repetate cresc riscul de SIDA.

Factori de risc intrinseci pot interesa genotipul sau fenotipul.

Factori de risc genetic sunt alele patologice implicate în codificarea caracterelor anormale. Exemplu: efectul de sumație a două efecte genetice aflate pe cromozomul 11 (gena insulinei și a Apo1) este un factor de risc pentru diabetul zaharat asociat cu hioertrigliceridemie.

Factor de risc fenotipici sunt factori endocrini, nervoși, psihici, umorali ce pot induce stări morbide variate.

III.2. Patogenia

Patogenia este știința care studiază mecanismele de producere, evoluție și terminare a unui proces morbid. Nu se cunoaște un model unic de explicație a unei boli. În succesiunea sănătate-boală-sănătate se produc o serie de reacții oscilante cu trecerea de la fiziologic la patologic până la realizarea unui alt echilibru funcțional.

Răspunsul organismului este diferit, în funcție de particularitățile reactive ale organismului, condiționate genetic și exprimate în funcție de teren și constituție. Încă din secolul XVII, Van Helmont a susținut că nu există ciumă ci ciumați, așa cum se susține astăzi că nu există boli ci bolnavi. Din acest motiv au existat dificultăți în schematizarea mecanismelor patologice. Au fost descrise mecanisme nervoase, informaționale, patochimice, energetice, primar moleculare. În încercarea de explicare a patogeniei au fost emise o serie de teorii ca: sindromul general de adaptare, sindromul de iritație vegetativă, concepția psihosomatică, concepția informațională, teoria leziunii biochimice, alterarea codului genetic, stresul oxidativ.

Sindromul general de adaptare

Hans Selye în 1950 definește **stresul** ca răspunsul nespecific al organismului la orice fel de solicitări. Adaptarea este considerată cea mai importantă reacție fiziologică a vieții. Reacțiile de adaptare pot fi specifice ca anticorpogeneză și nespecifice ca hipertrofia.

În prezent, stresul este definit ca o constrângere fizică sau psihică, pe care subiectul o percepe și o estimează după criterii proprii și la care emite răspunsuri armonice sau dizarmonice. Factorul stresant este orice agent din mediul intern sau extern capabil să genereze manifestări de stres. Factorii de stres pot fi: somatici(cald, frig, infecții, traumatici), psihici(frică, anxietate, supărare, singurătate, dezamăgire), socio-culturali(adversitate, constrângere).

Factorii de stres se clasifică: după proveniență(exogeni și endogeni); după natura lor(fizici, psihici, sociali); după timpul de acțiune(limitat sau de durată). În 1973 Selye introduce noțiunile de eustres și distres.

Eustresul **reprezintă reacțiile ce asigură rezistența organismului și mențin homeostazia(râs, succes, satisfacții).**

Distresul apare când reacțiile sunt disproporționale, afectează capacitatea de apărare, produce insuficiența lor și boala.

Acțiunea prelungită a agentului stresor determină **sindromul general de adaptare**(descriș în 1936), ce reprezintă totalitatea mecanismelor nespecifice capabile să asigure mobilizarea resurselor adaptative, reacții de sistem ce se manifestă prin modificări morfofuncționale ca: hipertrofia CSR cu creșterea secreției de corticoizi, hemoragii și ulceratii gastrointestinale, involuție timico limfatică, leucocitoză cu eozinopenie, hiperglicemie.

SGA evoluează în trei stadii.

1. Reacția de alarmă în care sunt mobilizate reacțiile de apărare și adaptare ce cuprinde:

- fenomenul de șoc: hTA, hipotermie; creșterea permeabilității, hemoconcentrație,
- fenomene de contrașoc: eliberare de catecolamine, hipersecreție de CSR; creșterea ACTH, eozinopenie, hipercloremie.

2. Stadiul de rezistență, este stadiul de contrașoc prelungit; crește efectul factorilor neuroendocrini catabolizanti prin creșterea producției de hormoni glucocorticoizi, mineralocorticoizi și androgeni. Crește rezistența față de agresor, dar scade față de alții.

3. Stadiul de epuizare, nu este specific, scade rezistența organismului și se poate produce moarte.

La stres organismul reacționează prin punerea în alarmă a sistemelor:

- neurovegetativ: creșterea FC, a FR, transpirație, xerostomie, dilatație pupilară;
- endocrin: implicarea secreției de cortizol, ACTH, STH, catecolamine, cu rol în metabolismul glucidic și lipidic, funcționarea SNC;
- musculatura striată prin activarea substanței reticulate: rigiditate musculară, contracturi dureroase în regiunea cervico dorsală;
- sistemul imun: pe limfocite au fost identificați receptori pentru neuromedatori și hormoni implicați în stres: depresie imunitară cu scăderea rezistenței la infecții, apariția cancerului și a unor boli infecțioase(herpes);
- sistem cardiovascular: se poate, ca modalitatea de răspuns la stres să fie determinată genetic datorită unei eliberări exagerate de medatori adrenergici ce vor stimula receptorii beta presinaptici.

Markerii clinici ai stresului sunt:

- mimica: crispată, anxioasă, depresivă;
- modificări musculare: hiper, hipotonie, dureri musculare, tremurături;
- modificări cardiorespiratorii: creșterea FR, tahicardie, bradicardie, HTA, hTA;
- tulburări vasomotorii: voce modificată, transpirații, colici, diaree, polakiurie, inapetență, polifagie,
- tulburări psihice: de memorie, atenție, confuzie, iritabilitate, anxietate, depresie.
- paraclinic cresc: catecolaminele plasmatice, urinare și metaboliții de excreție; cortizolul plasmatic, 17 cetosteroizii sau 17 oxi cetosteroizii, glicemia, AGL, colesterolul.

Celulele se adaptează la stres prin eliberarea unor proteine noi de stres implicate în citoprotecție, ce permit restabilirea rapidă a sintezelor proteice. La sinteza acestor proteine participă și glicemia, specii reactive de oxigen și ischemia miocardului. Apariția unor boli(ulcer, cardiopatie) s-ar putea explica printr-un deficit de adaptare la factori stresanți cu potențial lezional.

Stresul oxidativ

Stresul oxidativ reprezintă statusul oxigenului reactiv sau a radicalilor de oxigen într-un sistem biologic.

Radicalii liberi sunt specii chimice care au un singur electron nepereche pe un orbital extern; acest radical este foarte reactiv, instabil și intră în reacție cu substraturi anorganice și organice (proteine, lipide, HC), cu molecule cheie de pe membrană și acizi nucleici; inițiază și reacții autocatalitice întrucât moleculele cu care intră în reacție vor fi transformate în ROS care propagă lanțul reacțiilor. *Din ROS fac parte: anionul superoxid O_2^- , peroxidul de hidrogen H_2O_2 ; radicalul hidroxil $OH\cdot$; radicalul hidroperoxil $HO_2\cdot$; oxigenul singlet 1O_2 ; anion peroxinitrat $ONOO^-$.*

Antioxidanții acționează prin înlăturarea din circulație a speciilor reactive, prin reducerea formării lor, legarea unor ioni utili reacțiilor de formare a speciilor reactive, prin repararea leziunilor și înlocuirea celulelor distruse cu altele noi: citocrom oxidaza nu eliberează specii reactive de O_2 , superoxid dismutaza (SOD) cu efect pe anionul superoxid (O_2^- trece în H_2O_2) și va fi distrusă de catalază și peroxidază; catalaza activează metabolizarea H_2O_2 la O și H_2O , glutatation peroxidaza acționează asupra radicalilor formați în cursul sintezei de PG, Vit E (împiedică peroxidarea lipidică, vit. C (efect la concentrații mari pe radicalul hidroxil), glutatationul (acționează hepatic și intraeritocitar).

Monoxidul de azot este o specie reactivă de O produsă din L-arginină; prezintă o mare reactivitate față de oxigen, anionul superoxid și alte specii reactive de O (ROS), față de metale grele și grupările tiol cu care formează compuși reversibili. NO este o țintă pentru anionul superoxid, dar și pentru alți ROS;

Între ROS și antioxidanți există un echilibru; alterarea acestuia prin creșterea speciilor reactive realizează stresul oxidativ.

Stresul oxidativ este responsabil de alterări celulare prin lezarea ADN, a proteinelor și peroxidarea lipidică. Este unul din mecanismele importante implicate în inflamație, boala de iradiere, senescență, cancerogeneză. Producții finali ai acțiunii ROS, aldehidele inhibă activitatea unor enzime membranare (adeniciclaza, G_6 fosfataza) și reacționează selectiv cu proteinele și enzimele care conțin grupare SH; în final produc distrugerii tisulare.

Au fost identificate cinci tipuri de stres oxidativ prin: consum exagerat de O_2 în stări hipermetabolice; hiperreactivitatea granulocitelor și macrofagelor în inflamație; acțiunea factorilor de mediu; dezechilibru nutrițional; patologie ereditară.

Este unanim recunoscută implicarea ROS în patologia cardiovasculară, boala inflamatorie cronică, senescență și apoptoză.

Există și alte clasificări ale concepțiilor patogenetice:

1. *Mecanism primar celular molecular* în care veriga patogenetică este la nivelul uneia din componentele celulare, determinând fie boli prin mecanismul molecular ereditar, fie dobândit.

2. *Mecanisme primare neuroendocrine* umorale. Reprezintă modalitățile de producere a tulburărilor cu debut pe formațiunile cu rol de integrare și adaptare a funcțiilor organismului. Se pot grupa în boli prin tulburări ale:

- neurohormonilor (diabet insipid central, acromegalie, boala Cushing, insuficiență gonadică de tip central),
- neurotransmițătorilor (schizofrenia, Alzheimer, Coreea Hutington, boala Parkinson);
- neuromodulatorilor ce induc cibernozele (anorexia psihogenă, bulimie).

3. *Mecanisme primare imunitare*. Se referă la tulburările răspunsului imun și se împart în 3 tipuri:

- imunodeficiențe,
- stări de hipersensibilitate imună,
- boli autoimune.

III.3. Perioada de evoluție a bolilor

Perioada de debut sau latența este intervalul de timp de la acțiunea agentului patogen asupra organismului până la apariția modificărilor funcționale, în unele boli lipsește, iar în bolile infecțioase se numește perioadă de incubație. Debutul clinic co-incide cu primele manifestări clinice, iar debutul fiziopatologic este greu de consemnat.

Perioada de stare în care complexul etiopatogenetic este factorul determinant al tabloului clinic, diferă de la individ la individ.

Sfârșitul bolii se face către vindecare, cronicizare sau moarte.

Vindecarea reprezintă o alternativă fiziologică a finalizării stării de boală, proces ce poate sta la baza unui nou teren constituțional. Mecanismul vindecării se realizează prin:

- eliminarea agenților patogeni din organism prin strănut, tuse, vomă, diaree, lăcrimare;
- neutralizarea substanțelor toxice prin procese de conjugare(sulfo și glicoconjugare); inactivare prin procese de reducere, oxidare, dezaminare, proteoliză; prin detoxifiere mediată enzimatic; neutralizare agenților patogeni în cadrul proceselor inflamatorii;
- regenerare.

Regenerarea este un proces de refacere și înlocuire a celulelor și țesuturilor distruse. Regenerarea poate fi *fiziologică* prin proprietatea materiei vii de înlocuire a celulelor ajunse la finalul ciclului biologic cum sunt hematiile, celule din piele, mucoasă bronhică, respiratorie, vezicală și *patologică*, reparatorie atunci când sunt pierderi celulare mari, se distruge epiteliul celular, dar se păstrează membrana bazală și se poate obține restituție în integritate; când leziunea este profundă se obține cicatrizarea.

Vindecarea plăgilor se face în trei faze:

- *exudativă* cu închiderea provizorie a plăgii prin coagulare urmată de apariția plasmiei și a granulocitelor;
- *proliferativă* când se formează capilarele de neoformație, apar fibroblaștii, histiocitele;

- *cicatricială* în care capilarele regresează, apare țesut conjunctiv fibros, este un țesut sărac în capilare, celule și fire de păr.

Vindecarea fracturilor osoase urmează etapele de: coagularea sângelui, migrația fibroblaștilor și histiocitelor, apariția capilarelor de neoformație, legarea prin țesut conjunctiv a celor două capete fracturate, transformarea celulelor conjunctive în osteoblaști și refacerea osului.

Cronicizarea bolilor reprezintă o evoluție defectuoasă a procesului de vindecare.

Moartea organismului se produce când tulburările induse depășesc capacitatea de adaptare și rezistență a organismului. Este un eșec al adaptării caracterizată de încetarea funcțiilor vitale.

Cl. Bernard afirma că „celulele trăiesc împreună dar mor separat”.

Primele celule care mor sunt neuronii(5-6 min), hepatocitele în 1-3 ore, celulele renale în 200 ore.

Prin moarte clinică se înțelege acea perioadă în care sunt întrerupte circulația și respirația, dar este posibilă resuscitarea.

Moartea biologică reprezintă moartea celulelor și se produce prin necroză și apoptoză.

Necroza este un proces acut de injurie celulară non fiziologică(necroza miocardului prin suprimarea circulației coronariene). Celulele necrotice cresc în dimensiuni, sunt lezate, eliberează conținutul citoplasmatic și nuclear în mediul extracelular unde este inițiat un proces inflamator. Prin necroză celulele mor.

Moartea biologică reprezintă moartea celulelor și se produce prin necroză și apoptoză.

Necroza este un proces acut de injurie celulară non fiziologică(necroza miocardului prin suprimarea circulației coronariene). Celulele necrotice cresc în dimensiuni, sunt lezate, eliberează conținutul citoplasmatic și nuclear în mediul extracelular unde este inițiat un proces inflamator. Prin necroză celulele mor.

Necroza este urmarea unor procese inițiate în afara celulei, prin ischemie, modificări extreme de temperatură, traumatisme, agenți fizici sau chimici.

Dacă în cazul necrozei nu poate fi vorba de un determinism genetic, în cazul **apoptozei** este pusă în discuție existența unui „program de sinucidere” activat atunci când moartea celulei reprezintă un eveniment benefic organismului. Prin analogie cu echilibrul metabolic între anabolism și catabolism, tot așa un organism multicelular își poate echilibra ratele de proliferare și moarte celulară. Pentru buna funcționare a unui organ este necesară îndepărtarea celulelor senescente, deteriorate sau anormale. În caz contrar tulburarea programului de moarte celulară fiziologică ar putea contribui la patogeneza bolilor degenerative și neoplazice.

Termenul de **apoptoză** a fost propus de Kerr, Wyllie și Currie și definit ca un proces înăscut prin care celulele în mod sistematic își inactivează, dezassemblează și își degradează propriile componente structurale și funcționale. Ajută la adaptarea la efort, la eliminarea surplusului de celule, a celor lezate cum sunt celulele canceroase, cele infectate viral sau cele imunologice îndreptate asupra propriilor constituenți. Procesul poate fi activat intracelular, urmare programării genetice și extracelular prin pro-

teine endogene, citokine, hormoni, radiații, stres oxidativ și hipoxie. Se poate susține necesitatea unui context fiziologic propice apoptozei. Tulburarea oricărei căi de moarte programată poate denatura procesul de apoptoză și poate sta la baza apariției unor condiții fiziopatologice. Apoptoza se desfășoară fără afectarea celulelor învecinate, întrucât ingestia celulelor apoptotice de către macrofage nu determină eliberarea enzimelor lizozomale și a oxigenului singlet și deci nu generează răspuns inflamator.

Implicarea apoptozei în patologie

La baza apariției și evoluției multor boli stă o dereglare a apoptozei, fie în sensul unei morți celulare excesive, fie insuficientă sau imatură urmare formării locale de mediatori proapoptotici, unei expresii alterate a receptorilor pentru aceștia sau declanșarea evenimentelor fără intervenția lor.

Exagerarea morții apoptotice a celulelor neuronale poate contribui la apariția bolilor neurodegenerative ca: Alzheimer, scleroză laterală amiotrofică, atrofie musculară spinală, boala Parkinson, boli neuromotorii și AVC.

Apoptoza poate fi responsabilă de rejetul de grefă, distrugerea celulelor pancreatice în DZ tip I, insuficiența hepatică sau anemia aplazică.

Excesul la nivelul celulelor T circulante participă la sindromul imunodeficienței severe și SIDA. Insuficiența procesului de apoptoză poate declanșa boli autoimune și limfoproliferative.

Transformarea neoplazică este explicată prin inhibarea procesului de apoptoză urmare fie pierderii mutațiilor funcționale în genele activatoare fie câștigarea unor mutații funcționale în genele supresoare de moarte.

Virusurile își asigură supraviețuirea prin inhibarea apoptozei celulelor infectate și activând apoptoza celulelor implicate în mecanismele de apărare ale gazdei.

Terapia anticanceroasă urmărește inducerea apoptozei în celulele sensibile.

IV. INFLAMAȚIA

Inflamația este o reacție complexă, nespecifică, de apărare a organismului apărută în urma pătrunderii unor agenți patogeni într-un țesut sănătos, care are o intensitate suficient de mare pentru a produce leziuni tisulare.

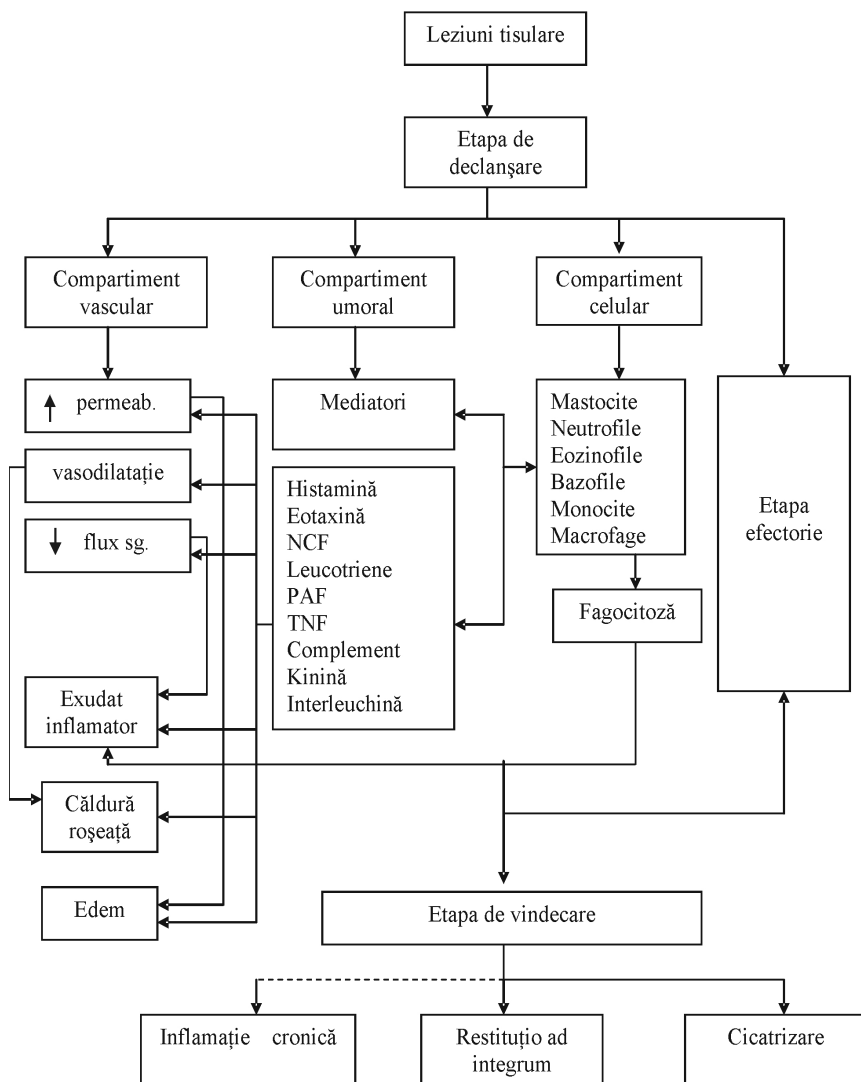


Fig. IV.1. fiziopatologia inflamației

În procesul inflamator au loc modificări cu caracter de apărare (celulare, vasculare, metabolice), dar și modificări cu caracter agresional(alterative). Denumirea unei

inflamații localizate la un organ se face prin adăugarea sufixului “ită” la denumirea latină a organului: gastrită, colită, cistită, etc. Excepție: pneumonia, pleurezia.

Reacția inflamatorie poate fi declanșată de:

- leziuni tisulare prin agenți fizici (temperaturi extreme, radiații), traumatisme și agenți chimici: acizi, substanțe corozive, endogeni (acizi, biliari, uree, amoniac, glucoză) etc;
- microorganisme: bacterii, virusuri, paraziți;
- reacții de hipersensibilitate (paraziți, b. Koch, polen, cristale de siliciu),
- distrugerii tisulare (infarctul), hipoxia.

Se descriu trei etape ale procesului inflamator: declanșarea, efectuarea și vindecarea.

Etapa de declanșare a procesului inflamator

Declanșarea procesului inflamator se face prin două tipuri de modificări:

- stimularea terminațiilor nervoase senzitive ce produc prin reflex de axon creșterea calibrului vaselor mici și a capilarelor;
- alterări inițiale ale țesutului interstițial, ale vaselor mici, colagenul, proteinele necolagenice și ale celulelor parenchimatoase.

Aceste alterări activează sau eliberează mediatori și enzime ce reprezintă mecanismul de declanșare a inflamației.

În continuare au loc modificări vasculare, celulare și umorale, ce reprezintă subetapele procesului inflamator.

Răspunsul la o inflamație acută urmează în general aceeași secvență indiferent dacă este o infecție sau o necroză de țesut miocardic. Corpul va acționa strict pentru a minimaliza distrugerile tisulare.

IV.1. Etapa efectorie a procesului inflamator

I. Participarea celulară în inflamație

Are la bază în principal activitatea lizozomilor din celule ca:

Neutrofilele (60-70%) care intervin în inflamația acută, aparțin granulocitelor polimorfonucleare (nucleu tri sau pentalob), sunt primele care ajung în zona lezată părăsind vasele prin diapedeză (90min).

Funcția principală este fagocitarea și distrugerea bacteriilor prin enzime lizozomale ca: mieloperoxidaza; hidrolazele acide; proteazele (degradează elastina, colagenul, proteinele membranare);

Bazofilele (0,3-0,5%), prezintă granulații citoplasmice care conțin: histamina, heparina, substanța lent reactivă a anafilaxiei SRS-A. Intervin în inflamație mai ales în reacțiile de hipersensibilitate de tip I și tip IV, dar și în stres.

Eozinofilele (1-3%) prezintă granulații citoplasmice care conțin: enzime hidrolitice, histamina și arilsulfataza B ce inactivează SRS-A.

Se găsesc în țesuturi în stări de hipersensibilitate și sângele periferic în alergii sau parazitoze.

Mastocitele se găsesc în țesutul conjunctiv al vaselor mici. Prezintă granulații ce conțin: histamina, heparina și SRS-A; eliberează ECF. Ca agenți etiologici ai inflamației determină eliberarea histaminei din mastocite.

Macrofagele(3-5%), aparțin fagocitelor mononucleare(sistemului monocitar-macrofag sau sistemului reticulo-endotelial), derivă din monocitele care au părăsit sângele periferic(în 5 ore ajung în circulație). Din ele fac parte: macrofagele alveolare; macrofagele pleurale și peritoneale; celule Kupffer(ficat); celule mezangiale(renale); macrofagele fixe și mobile din ganglionii limfatici, splina, măduvă osoasă.

Funcțiile cele mai importante sunt: fagocitoza, imunitate, repararea țesuturilor după inflamație. Sunt foarte active în stadiile secundare ale inflamației acute și în stările inflamatorii cronice.

Macrofagele participă la procesul de reparare și vindecare a plăgilor prin îndepărtarea resturilor și prin eliberarea factorului de proliferare a fibroblastelor.

Limfocitele participă în toate tipurile de inflamație.

Faza celulară a răspunsului inflamator

La contactul cu agentul patogen se activează aparatul locomotor celular din citoplasma periferică, de sub membrană (principalele elemente sunt actina și miozina) ce va determina creșterea numerică și a activității biologice a celulelor din țesutul afectat în scopul neutralizării, vindecării și limitării consecințelor agenților etiologici.

Inițierea proceselor din focarul inflamator este atribuită macrofagelor tisulare și monocitelor sanguine activate care eliberează “citokine de alarmă”- mediatorii ca IL-1, IL-2, TNF ce vor acționa la distanță. Local au loc modificări ale collagenului și a proteinelor necolagenice de către proteazele și hidrolazele eliberate(enzyme lizozomale) determină eliberarea unui alt val de citokine. Unele dintre ele prin proteinele denaturate și resturi peptidice au acțiune chemotactică controlând migrarea celulelor la țesutul afectat.

După migrare toate leucocitele sintetizează și eliberează citokine proprii (al treilea val). Trăsătura histologică a inflamației este infiltratul leucocitar.

Caracteristici ale leucocitelor ce intervin în inflamație:

1. *extravazarea leucocitelor* din lumenul vaselor în spațiul extravascular prin: marginația și rulara; aderarea și diapedeza; migrarea în interstițiu.
2. *chemotaxia și activarea*,
3. *fagocitoza și degranularea*;
4. *modificări tisulare induse de leucocit*.

Extravazarea leucocitelor

Marginația și rulara sunt favorizate de modificarea dinamicii sanguine locale în inflamație ce determină orientarea leucocitelor spre periferia curentului sanguin(proces numit marginație).

Rostogolirea, aderarea și diapedeza sunt mediate de molecule de adeziune situate pe leucocite și endoteliul vascular cunoscute ca selectine.

Aderarea și diapedeza sunt favorizate de: factorii chemotactici, staza din microcirculație cu creșterea permeabilității, electronegativitatea membranei celulare (focarul inflamator este puternic electronegativ prin ionii de H^+) și ionii de Ca.

Leucocitele aderă la endoteliu vascular, apoi pătrund între celulele endoteliale, trec prin membrana bazală(diapedeză) și ajung în spațiul extravascular

Migrarea în interstițiu împotriva unui gradient chimic

Leucocitele migrează spre focarul inflamator împotriva unui gradient chimic, proces denumit chemotaxie .

Agenții chemotactici se cuplează cu receptorii de pe suprafața leucocitelor cu scopul de creștere a calciului intracelular care reprezintă factorul trigger al deplasării leucocitare. Leucocitele se deplasează prin emiterea de pseudopode, care se ancorează în matricea extracelulară, sensul deplasării fiind determinat de densitatea receptorilor pentru chemoatractant pe o anumită parte a celulei .

Factorii chemotactici sunt:

- pentru neutrofile: proteazele bacteriene, componenta C_{5a} , unele leucotriene, produși de metabolism ai acidului arahidonic;
- pentru monocite: macrofage, componente C_{5a} , C_{3a} , LTB_4 , limfokine, fragmente de fibronectina;
- pentru eozinofile; anafilatoxina, unele complexe imune, paraziții, ECF eliberat de mastocite, bazofile, limfocite.

Fagocitoza și degranularea este procesul prin care leucocitele recunosc, înglobează și degradează particule străine.

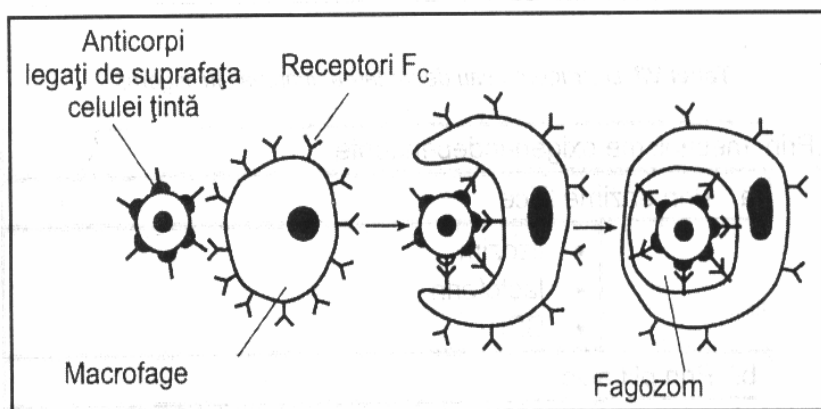


Fig.IV.2. Fagocitoza(după N Voiculeț, Liliana Puiu, Ed All, 1997)

Fagocitoza se realizează în trei etape:

- a) **Recunoașterea și atașarea** este favorizată de opsonizare (proces ce pregătește pentru mâncare).Cele mai importante opsonine sunt: IgG , fragmentul C_{3b} al complementului .
- b) **Înglobarea și formarea vacuolelor fagocitare**

După opsonizare se emit pseudopode care închid germenul într-o veziculă numită fagozom ce este împins spre centrul fagocitei . Membrana vacuolei fuzionează cu membrana granulelor lizozomale (fagolizozomul) unde materialul fagocitat este su-

pus acțiunii enzimelor hidrolitice lizozomale . Echipamentul enzimatic este activat după formarea complexului Ag – receptor.

c) **Distrugerea sau degradarea materialului ingerat**

Există două categorii de mecanisme litice :

- **mecanisme independente de oxigen** în care acțiunea litică este realizată de enzimele litice și pH-ul acid generat prin formarea unor compuși metabolici activi (acid lactic) care scad pH-ul vacuolei digestive . pH-ul optim pentru fagocitoză este între 6.0 – 8.0
- **mecanisme dependente de oxigen sunt de două tipuri:** independente de mieloperoxidază MPO și dependente de MPO .

Ambele tipuri de mecanisme necesită un metabolism celular aerob cu sisteme enzimatice și sisteme de control antioxidative.

IV.2. Participarea umorală în inflamație

În desfășurarea unui proces inflamator se sintetizează și se eliberează o serie de substanțe responsabile de principalele manifestări locale și generale.

Mediatorii chimici ai inflamației

Mediatorii: pot fi plasmatici sau locali; cei plasmatici sunt sub formă de precursori și necesită activare(FXII, complement ca anafilatoxine: C_{3a}, C_{3b}, complexul de atac membranar: C_{5b-9}); cei locali sunt: preformați (histamina, serotonina, enzime lizozomale)sau sintetizați de novo(PG, leucotriene, PAF, ROS, NO, citokine); majoritatea își exercită efectul prin cuplare cu receptori specifici; pot acționa asupra celulelor țintă care secundar eliberează celule efectoare; după eliberare sunt rapid inactivați, eliminați sau degradați.

1. Aminele biogene, sunt substanțe vasoactive responsabile de modificările vasculare.

Histamina provine prin decarboxilarea histidinei, se găsește în granațiile mastocitelor, bazofilelor, plăcuțelor sanguine.

Histamina este eliberată sub acțiunea unor factori: factor de degranulare a mastocitelor din polinuclearele exudatului inflamator; prezența complexului Ag-Ac; plasmine, hipoxia, acidoza, hiperlactacidemia; endotoxinele bacililor gram negativi; factori fizici(traumatisme, arsuri); chimici : opiacee, curarizante, dextran , veninuri, chimotripsina.

În eliberarea histaminei în procesul inflamator mai intervin: SRS-A din mastocite; sistemul complementului seric: C_{3a}, C_{5b}(anafilatoxine); citokine:IL-1 și IL-8.

Efectele histaminei:

- vasodilatație;
- creșterea permeabilității venelor mici și venulelor;
- hipotensiune(șoc anafilactic),
- contracția endoteliului vascular;

- lărgeste joncțiunile intercelulare endoteliale;
- bronhoconstricție, hipersecreție de mucus, edem al mucoasei bronșice(astmă alergic).

Serotonina(5-hidroxitriptamina), mediator secundar al inflamației, provine din decarboxilarea triptofanului, este stocată în celulele cromafine din tractul intestinal și celule serotonergice din SNC. Se găsește în plachetele sanguine și mastocite, creier, celule enterocromafine ale intestinului, eliberarea ei este Ca dependentă și este inactivată prin participarea MAO.

În inflamație produce:

- vasoconstricție venulară ce induce creșterea permeabilității capilare;
- durere(potențează acțiunea algogenă a bradikininei);
- reacție febrilă;
- stimulează marginația leucocitară,
- activează procesele de cicatrizare

Catecolaminele eliberate din terminațiile simpatice perivascularare determină vasoconstricția inițială.

2. Kininele plasmatice, mediatori vasoactivi ce se eliberează în inflamație, sunt peptide(kinine) cu 9-11 aa.

Se eliberează sub influența factorilor: fizici(traumatisme, temperatura); chimici(variații de pH); metabolici; enzimatici ; imunologici , toxine bacteriene. Cei mai frecvenți sunt: Kalidina I(bradikinină); Kalidina II(lizil- bradikinină) , Kalidina III(metionil lizil – bradikinină).

Efecte:

- stază venoasă prin venoconstricție, vasodilatație, crește permeabilitatea capilară, extravazarea plasmatică și fuga aminelor, proteinelor și glicoproteinelor în vecinătate;
- durerea prin stimularea terminațiilor nervoase;

Sunt răspunzătoare de principalele simptome ale inflamației: roșeață prin vasodilatație și staza capilară; căldură prin hipervascularizare; durere prin ischemia și edem prin creșterea permeabilității capilare.

3. Factorii coagulării și fibrinofizei

Factorii coagulării se activează în focarul inflamator pe calea intrinsecă prin activarea f.XII și pe calea extrinsecă prin eliberarea tromboplastinei tisulare din EV și perivascularare lezate. Aceste situații apar în urma agresiunilor: mecanice, toxice, microbiene, virotice, litice, arsuri, iradierii, reacții Ag –Ac, PH variabil. FXII împreună cu un co-factor activează sistemul fibrinolitic transformând plasminogenul în plasmină ce va liza rețeaua de fibrină și eliberează produșii ei de degradare(PDF) cu rol în permeabilitatea capilară. Rolul coagulării: realizează un obstacol mecanic prin rețeaua de fibrină; fibrina și fibrinogenul sunt chemotactici pentru neutrofile; trombocitele active eliberează seroto-

nina ca re este dolorigenă și crește permeabilitatea capilară; factorul XII activează kalicreina în kinine plasmatice și transformă plasminogenul în plasmină.

Sistemul fibrinolitic este activat simultan cu coagularea. Plasminogenul este activat în plasmă sub acțiunea: activatorilor tisulari ai plasminogenului eliberați în endoteliul lezată, a FXII activat, a kininelor plasmatice, a streptokinazei și urokinazei.

4. Factorii complementului

- chemotactic pentru neutrofile(C_{5a} , C_5 , C_6 , C_7);
- de creștere a permeabilității vasculare prin eliberarea de histamină din mastocite (C_{3a} , C_{5a}),
- citolitic(C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9);
- opsonizant pentru bacterii –facilitează fagocitoza prin macrofage(C_{3b}).

5. Metabolitii acidului arahidonic(AA)

AA este un AG polinesaturat , se găsește în membranele celulare de unde este eliberat sub influența unor factori inflamatori sau mediatori chimici ca C_{5a} , prin activarea fosfolipazelor(lizozomii din PMN). Fosfolipaza A_2 este stimulată de creșterea calciului în citoplasma celulelor din focarul inflamator.

Sunt două căi de metabolizare:

- **calea ciclooxygenazei** în care se formează inițial produșii finali **PGE_2 , PGD_2 , PGF_{2a} , PGI_2 , tromboxan(TXA_2)** prin acțiunea unei enzime specifice). THA_2 are efect vasoconstrictor, favorizează agregarea plachetară, dar trece rapid în forma inactivă THB_2 . PGI_2 (prostaciclina)se formează în EV sub acțiunea prostaciclin sintetazei, are efect vasodilatator și inhibă agregarea plachetară. PGD_2 se formează în mastocite, are efect vasodilatator și potențează formarea edemului(ca și PGE_2 , PGF_2). Aspirina și antiinflamatoarele nesteroidice inhibând ciclooxygenaza, inhibă și sinteza PG.
- **calea lipooxiganazei** în care se formează compuși numiți **leucotriene**: LTA_4 , LTB_4 , LTD_4 , LTC_4 . **LTB_4** este chemotactic(neutrofile, monocite și macrofage) și determină agregarea plachetară. Celelalte produc: vasoconstricție, bronhospasm și creșterea permeabilității vasculare(de 1000 ori mai mult decât histamina).

Glucocorticoizii sintetizează o proteină cu efect inhibitor pe fosfolipaza A_2 blocând sinteza acidului arahidonic și deci a PG și leucotrienelor.

6. Citokinele. Sunt produse de limfocite și macrofage activate. Cele mai importante sunt: IL-1, TNF, IL-8.

IL- 1 și TNF au următoarele efecte sistemice în răspunsul de fază acută: febră, somnolență, cresc proteinele de fază acută, efecte hemodinamice, cresc IL-1, IL-8, IL-6, PDGF;

7. Compuși adenilici: acid adenilic, ATP, ADP, cAMP cu efectele: cresc permeabilitatea vasculară; intensifică migrarea leucocitelor; stimulează fagocitoza și destabilizează membrana lizozomală și intensifică procesele metabolice.

8 Factorul activator plachetar FAP

Este un mediator derivat din fosfolipide, prin stimularea antigenică a bazofilelor sensibilizate cu IgE. Acționează direct sau prin eliberarea unor mediatori ca PG și

leucotriene. Efecte: agregare plachetară, creșterea permeabilității vasculare, chemotaxie, aderare și agregare leucocitară, modificări hemodinamice sistemice.

9. Producții leucocitelor

PMN, neutrofilele și macrofagele activate eliberează radicali liberi de oxigen ce sunt implicați în: lezarea CE și creșterea permeabilității vasculare, inactivarea antiproteazelor ca alfa₁ antitripsina, lezarea altor celule(tumorale, eritrocite), peroxidarea lipidelor și enzime lizozomale cum ar fi proteazele neutre ca : elastaza, collagenaza, catepsina, kalikreina, proteine cationice cu efecte biologice de degranulare mastocitară, creșterea permeabilității vasculare, efect chemotactic pentru monocite, imobilizarea neutrofilelor la locul inflamației.

Participarea vasculară în inflamație

Modificările vasculare se referă la :

Calibrul vascular.

Inițial se produce un spasm(vasoconstricție) de scurtă durată(sec, min) urmat apoi de vasodilatație arteriolo-capilară. În această perioadă crește viteza de circulație și debitul sanguin de 10 ori. Local se produce hiperemie. După câteva ore circulația locală încetinește. Clinic, zona de hiperemie se manifestă prin creșterea temperaturii, eritem și pulsație. Presiunea hidrostatică intracapilară crește ducând la creșterea presiunii de filtrare cu extravazarea fluidului în țesut (transudat) și apariția edemului. După câteva ore circulația locală încetinește. Fluxul limfatic în zonă este crescut.

Permeabilitatea vasculară

Permeabilitatea vasculară crește datorită eliberării unor mediator chimici în special histamina care determină trecerea plasmei în spațiul interstițial prin creșterea joncțiunilor intercelulare în endoteliul vascular. Pierderea de proteine din capilare duce la scăderea presiunii coloidosmotice și imposibilitatea readucerii apei în vas → apariția edemului. Lichidul extravazat este un exudat datorită conținutului mare în proteine și leucocite. Exudatul este format din apă, săruri, proteine, leucocite, celule distruse.

Modificări ale vitezei de circulație a sângelui

După faza de vasodilatație activă când debitul este mult crescut, urmează o fază de scădere a vitezei sângelui datorită vasodilatației paralitice urmare acumulări unor produși locali de catabolism ce scad tonusul vascular și îngreunării circulației sanguine datorită comprimării venulelor de către exudat, tumefierea endoteliului datorită acidozei locale și creșterea vâscozității sângelui prin agregarea trombocitelor și a hematiilor. Staza sanguină are următoarele efecte: favorizează CIVID, contribuie la formarea exudatului inflamator, favorizează marginația leucocitelor la EV, hipoxie, cu acumularea unor produși de catabolism, blocarea microcirculației și leziuni ale EV care vor crește permeabilitatea vasculară.

Din modificările vasculare rezultă semnele inflamației: calor(T crescută), tumor(tumefiere), dolor(durere), funcțio laesa(pierderea funcției).

IV.3. Modificări sistemice

Procesul inflamator prin mediatorii săi (citokine) determină răspunsuri la distanță: hepatice, nervoase, endocrine, metabolice, imunologice, hematologice. Sunt incluse în „răspunsul de fază acută”. Semnele cele mai studiate sunt: febra, leucocitoza, creșterea metabolismului, creșterea VSH, scăderea Fe plasmatic.

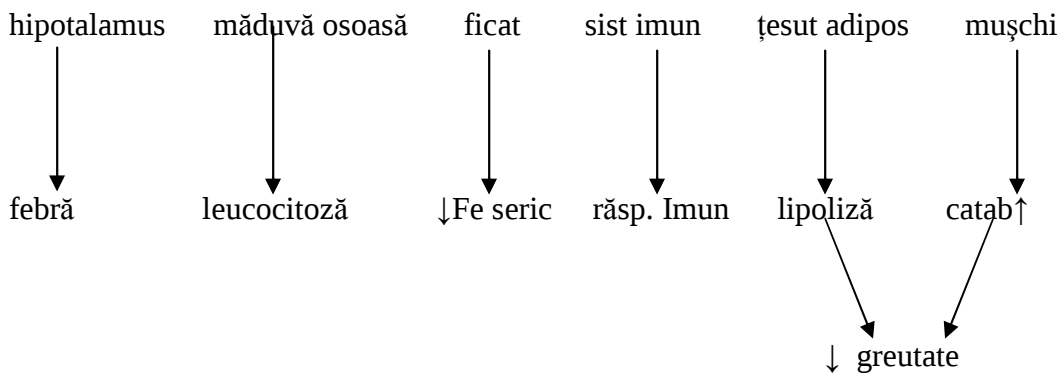


Fig.IV.3. Modificări sistemice în inflamație

IV.4. Clasificarea procesului inflamator

I Inflamația acută implică existența proceselor vasculare și celulare.

- Forma hiperergico hemoragică este o formă gravă, caracterizată de dezorganizarea rapidă a vaselor cu hemoragii și microtrombusuri capilare, anoxia țesuturilor, necroza lor și afectarea stării generale.
- Forma acută exudativă cu vasodilație, eritem și căldură locală, creșterea permeabilității vasculare, edem și tumefiere, influx de neutrofile, influx de monocite –macrofage și fagocitoza.

Semnele cardinale ale inflamației sunt: calor(căldură locală); dolor(durere); rubor(eritem); tumor(tumefiere); functio-laesa(impotență funcțională).

Procesul inflamator se caracterizează prin formarea de *exudat*, un amestec de lichid, celule, proteine >3g/dl cu greutate specifică >1,015 și de transudat un lichid neinflamator, proteine <3g/dl, greutate specifică <1,015, implică doar o presiune hidrostatică crescută în capilare.

După compoziție exudatul poate fi:

- purulent** cu neutrofile în cantitate mare, proteine și resturi tisulare,
- fibrinos** cu cantități mari de proteine plasmatiche (albumine, fibrinogen) ce vor forma rețeaua de fibrină; formează un terci gros și lipicios, se formează în cavitățile seroase ale organismului.
- seros** în inflamații ușoare
- cataral** pe mucoasele tractului respirator și gastrointestinal;

- **membranos** se dezvoltă pe suprafețele mucoase prin inclavarea celulelor necrozate într-un exudat fibrino-purulent ce acoperă suprafața mucoasă(difterie, candidoze, enterocolită membranoasă);
- **hemoragic**, apare în traumatismele severe cu distrugerii vasculare și diapedeza hematiilor din capilare(însoțește și alte forme de exudate).

II. Inflamația cronică, este autoîntreținută și poate dura săptămâni sau ani cu caracter patologic; apare în vindecările incomplete când stimulii nocivi persistă sau sunt implicate în proces reacțiile imune; implică sistemele celulare: monocite macrofage, limfocite, plasmocite; prezența țesutului de granulație format prin înmugurirea capilarelor, proliferarea de fibroblaști și formarea de collagen(țesut fibros ce tinde să înlocuiască țesutul normal); cauze frecvente: corpi străini(talc, azbest, materiale de sutură), virusuri, bacterii, fungi, paraziți; se finalizează prin vindecarea procesului și formarea de cicatrici.

Inflamația cronică se prezintă ca:

- ♦ *Inflamație cronică nespecifică* în care sunt prezente limfocitele și macrofagele ce stimulează proliferarea fibroblaștilor și formarea de țesut cicatricial(ciroza hepatică);
- ♦ *Inflamație granulomatoasă* caracterizată prin existența granuloamelor, agregate de celule epiteloidale, limfocite și celule gigante multinucleate, cazeum (TBC). Apare în TBC, sifilis, lepră.

IV.5. Vindecarea procesului inflamator

1. Vindecare prin *regenerarea* celulelor, doar în țesuturile cu capacitate de diviziune păstrată. Poate fi cu:
 - celule labile, cu capacitate de regenerare constantă(celule limfoide, din epiteliile tractului intestinal, respirator, urinar, genital, piele),
 - stabile, nu se divid decât pentru înlocuirea țesutului distrus(ficat, pancreas, vase sanguine, rinichi, glande);
 - permanente, nu se multiplică(celule nervoase, mușchi cardiac).
2. Vindecare prin formarea *țesutului de granulație*. Poate fi: per primam, per secundam. Acest ultim proces include apariția capilarelor de neoformație și proliferarea fibroblaștilor(apar după 36 h de la injurie) și formarea țesutului de granulație după 100h.

În condițiile în care sinteza de collagen este deficitară prin tratamente cu corticoizi, unor deficite de vitamină C se formează țesut cicatricial care poate genera tulburări funcționale(aderențe postoperatorii, tulburări de vedere prin leziuni pe corneea) sau probleme cosmetice. Uneori țesutul cicatricial se poate hipertrofia formând keloide.

Atunci când inflamația nu poate fi localizată se poate propaga pe cale limfatică generând stări septicemice.

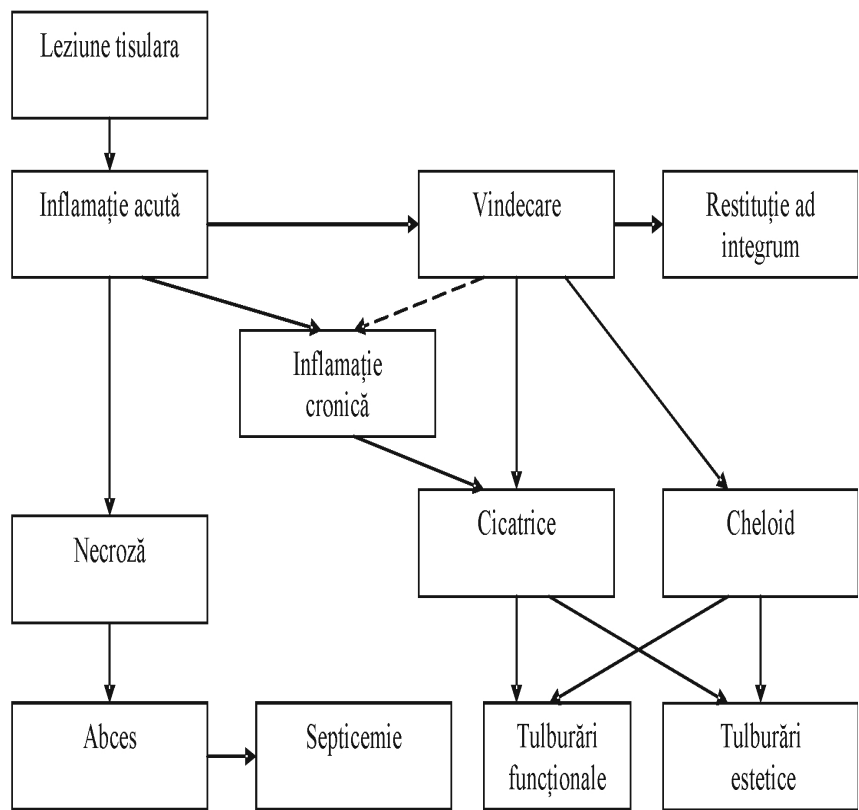


Fig.IV.4. Evoluția unui proces inflamator

V. TEMPERATURA

Temperatura este diferența dintre producția și pierderea de căldură. Variaza cu efortul fizic și cu temperaturile extreme. A fost măsurată de Carl Wunderlich în 1869.

V.1. Reglarea temperaturii corpului

Termoreglarea, respectiv menținerea temperaturii corpului este asigurată de un aparat nervos adecvat care ajustează procesele termogenetice și termolitice la necesitățile organismului, la variațiile termice ale mediului înconjurător.

Organismul uman bine protejat, poate rezista la variațiile de temperatură între -50°C și $+50^{\circ}\text{C}$. Celule individuale nu pot suporta aceste variații decât pentru puțin timp (o t. internă de $+41^{\circ}$). Mușchii și viscerele (nucleul central al organismului) produc cea mai parte a căldurii. Sunt protejate împotriva pierderii de căldură de către țesutul celular subcutanat (transmite căldura cu o eficiență de $1/3$ față de alte țesuturi) și piele. Transferul de căldură de la nucleul central la piele se face pe calea circulației sanguine. Dacă această pierdere nu ar avea loc, organismul s-ar supraîncălzi cu 1° , iar în efort cu $2^{\circ}/\text{h}$.

Temperatura se poate măsura :

- rectal, esofagian (termosenzor sensibil), indică temperatura centrală și este contraindicată în tulburări de hemostază,
- bucal, axilar, este cu $0,2^{\circ}\text{C} - 0,5^{\circ}\text{C}$ sub cea centrală.

Temperatura centrală este mai crescută în a doua jumătate a ciclului și mai scăzută în prima perioadă a ciclului (sub efectul hormonilor progestativi).

Temperatura crescută determină declanșarea mecanismelor de termoliză, iar cea scăzută inițiază mecanisme de termogeneză.

Centrii termoreglării sunt în hipotalamus (H). Hipotalamusul anterior prin aria preoptică coordonează pierderea de căldură. Hipotalamusul posterior coordonează termogeneza.

Neuronii din hipotalamusul anterior sunt irigați de o rețea vasculară bogată și permeabilă numită *organum vasculosum laminae terminalis* (OVLT) ale cărei celule endoteliale când sunt expuse la pirogeni endogeni eliberează metaboliți ai acidului arahidonic responsabili de producerea febrei.

Punctul de referință termostatică a centrului termoreglării este fixat astfel ca temperatura corpului să fie reglată în intervalul $35,8^{\circ} - 37,4^{\circ}$. Valori peste 41° sau sub 34° semnifică depășirea termoreglării.

Termogeneza (lupta contra frigului), este un mecanism chimic. Producerea de căldură se explică prin:

Frison cu centrul în regiunea dorso - mediană a hipotalamusului posterior. Activarea lui este urmată de transmiterea unor semnale activatoare ritmice la neuronii motori din coarnele anterioare ale măduvei cu creșterea tonusului muscular. Frisonul crește producerea de căldură de 6-7 ori.

Activarea sistemului simpatic, care prin creșterea metabolismului celular participă la termogeneza chimică ; adrenalina, noradrenalina, sunt eliberate când scade temperatura și influențează metabolismul celular astfel că scade producerea de ATP și crește producerea de căldură(explică slăbiciunea și oboseala care apar în febră)

Activarea secreției de TRH hipotalamic cu creșterea hormonilor tiroidieni, proces ce se derulează mai lent(săptămâni).

Vasoconstricția periferică dirijează sângele din teritoriul superficial (piele) spre cele profunde.

Contractia musculaturii netede din piele(de găină).

Creșterea metabolismului bazal(crește cu 7% pentru o creștere a T^0 cu $0,56^0$).

Termogeneza este asigurată de mușchi, ficat (40%), organele abdominale și creierul prin utilizarea glucidelor, grăsimilor și proteinelor. Pielea, țesutul celular subcutanat, grăsimea cutanată protejează corpul de pierderile mari de căldură.

Termoliza este un proces fizic. Cea mai mare parte a Q se pierde prin piele. La nivel subcutanat există șunturi arterio-venoase care permit trecerea sângelui direct din sistemul arterial în cel venos (pot fi asimilate unui radiator dintr-un sistem de încălzire). Când aceste anastomoze sunt închise, sub stimul simpatic, pierderea de căldură încetează.

Fluxul de sânge este sub control simpatic. Contractia mușchilor pilo erectori reduc suprafața de schimb. Pierderea căldurii se face prin: conducție 3%; radiație 60%, convecție 15%; evaporarea apei, perspirație insensibilis 22%; încălzirea și umectarea aerului inspirat; urină și fecale. Când temperatura corpului este mai mare decât temperatura mediului, căldura se pierde prin radiație. Invers se pierde prin evaporare. Orice condiție care împiedică evaporarea cauzează o creștere a T. corpului.

V.2. Tulburările homeostaziei termice

Mecanismele termoreglării funcționează între $36^0 - 41^0$ C. Alterarea homeostaziei termice cuprinde două forme:

1. **Hipertermia**, ce reprezintă acumulare de căldură și creșterea temperaturii corpului;
2. **Hipotermia**, ca pierdere de căldură și scăderea temperaturii corpului.

Hipertermia se caracterizează de creșterea temperaturii peste 37^0 C și are două forme: *supraîncălzirea* indusă de dereglarea echilibrului între termogeneză și termoliză în prezența unor mecanisme de termoreglare normale dar depășite funcțional și febra.

V.3. Febra

Febra (pirexia), înseamnă creșterea temperaturii corpului în condiții de repaus prin creșterea nivelului funcțional al centrului de termoreglare hipotalamic. După ce încetează, nivelul funcțional al centrului revine la valoarea anterioară.

Febra este o reacție nespecifică a organismului determinată de: infecții virale, bacteriene, parazitare; boli imune și autoimune; neoplazii maligne; boli metabolice(guta);

boli endocrine(criză de feocrocitom, tireotoxică); boli neurologice(hemoragii sau tumori prin HIC; distrugerii de țesuturi(infarct, traumatisme, rabdomioliza); sarcoidoza; febra de lungă durată.

În producerea febrei intervin pirogenii, factori declanșatori care după origine sunt endogeni și exogeni.

Pirogenii exogeni sunt micro organisme sau produșii lor: endo sau exotoxine; fragmente rezultate din degradarea bacteriilor(lipopolizaharide); viruși, medicamente, substanțe chimice. **Pirogenii endogeni** sunt produși în organism ca răspuns la diverse procese(inflamație, infecție, neoplasme). Sunt polipeptide reglatoare produse de o mare varietate de celule nucleate. Sunt incluse în termenul de citokine. Cele mai frecvente sunt: IL-1alfa, IL-1 beta, TNF alfa; IFN beta, alfa₂ și gama; IL-6, IL-2, 8 și 11.

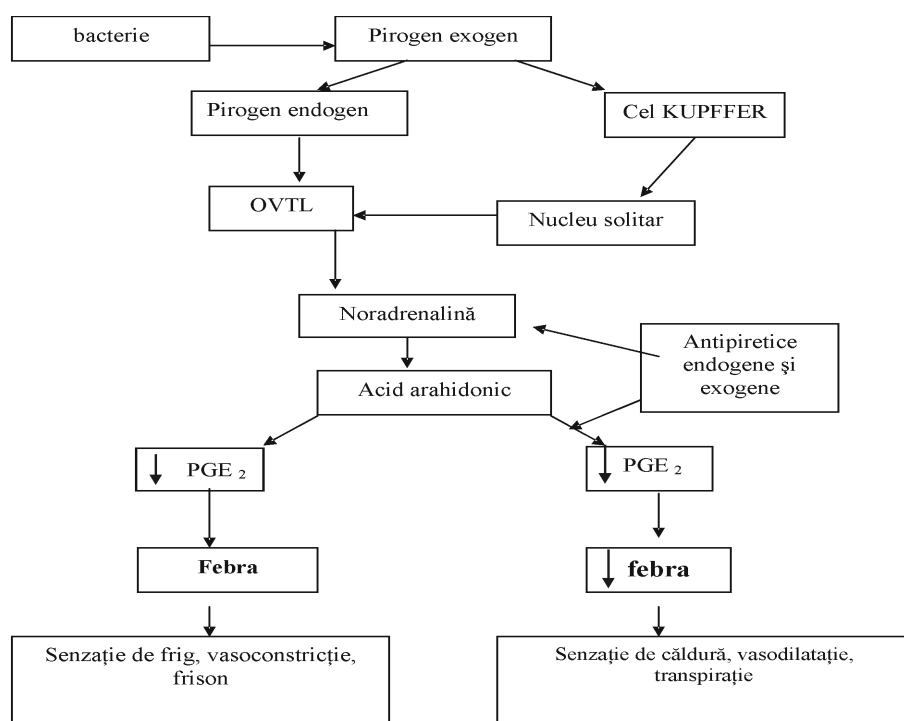


Fig.V.1. Mecanismul febrei

Pirogenii exogeni sunt preluați de macrofage, produc activarea lor și formează pirogeni endogeni, în special citokine. Citokinele ce induc febră rezultă din activarea macrofagului, fibroblastului, C.E. Ele acționează pe cale sanguină asupra centrului termoreglator din hipotalamus, stimulează și sinteza proteinelor de fază acută din ficat și induc cașexia prin T.N.F. alfa.

Citokinele acționează asupra C.E. din rețeaua vasculară a zonei preoptice din H. anterior(organul vascular al lamei terminale- OVLT-) și eliberează produși de metabolism ai acidului arahidonic.

Pirogenii exogeni pot acționa direct pe celulele Kupffer de unde se transmit semnale prin fibre vagale aferente la nucleul solitar, lângă un grup de celule noradrenergice de unde se proiectează prin căi noradrenergice la aria preoptică. Noradrenalina eliberată va declanșa producerea de PG și febră.

Metaboliții acidului arahidonic(PGE_2) difuzează în zona preoptică a hipotalamusului anterior și declanșează febra, dar pot produce febră și prin intermediul cAMP ca mesager secundar.

Pragul de reglaj hipotalamic începe să coboare când dispar citokinele generatoare de febră sau se administrează substanțe cu efecte inhibitorii pe producția locală de prostaglandine(aspirina).

Urmează să se desfășoare procese de pierdere a căldurii prin radiație și conducție(vasodilatație, transpirație), modificări comportamentale.

Distrucția traumatică de țesuturi, intervențiile operatorii induc febră timp de trei zile. În TCC, hemoragii intracraniene se produce febra neurogenă caracterizată prin: rezistență la antipiretice, ascensiuni termice foarte mari, nu este însoțită de transpirație.

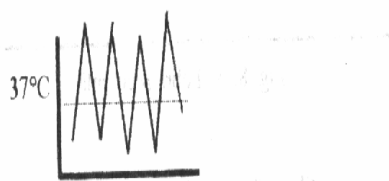
Rolul febrei în organism

Rolul benefic al temperaturii crescute: intensifică reacția inflamatorie, intensifică răspunsul imun specific: crește activitatea limfocitelor T helper, sinteza de interferon, proliferarea LB, sinteza de Ac; fragilizează membrana virusurilor, scade proliferarea virală și bacteriană.

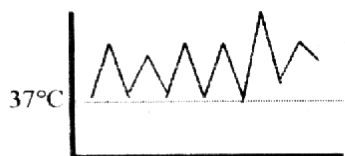
Rolul dăunător al temperaturii crescute: dezechilibru hidro electrolitic prin transpirații în perioada de scădere, scădere ponderală prin hipercatabolism și anorexie; scade hematoza, scad secrețiile digestive; apare acidoza metabolică ; imunodepresie la T^0 foarte mari; apariția edemului cerebral prin vasodilatație și hipoxie urmată de cefalee; creșterea Fc cu 15 bătăi la creșterea temperaturii cu 1 grad, apariția de extrasistole, creșterea DC și tahipnee pot decompensa o boală preexistentă.

V.4. Tipuri de febră

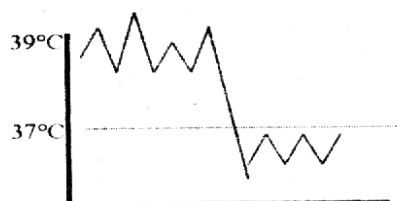
1. **Febra intermitentă**, în care temperatura revine la valoarea normală cel puțin odată pe zi, între T. matinală și cea vesperală este diferență foarte mare. Apare în pleurite și septicemii.



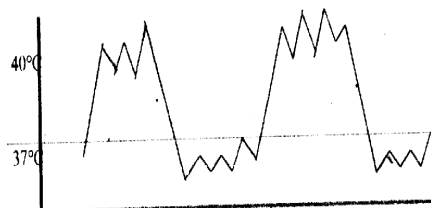
2. **Febra remitentă**, prezintă o diferență de cel puțin 2^0 între temperatura matinală și cea vesperală. Nu revine la normal în cursul zilei. Apare în: tbc, supurații localizate, bronhopneumonie, afecțiuni virotice, reumatism.



3. **Febra continuă** prezintă variații mai mici de un grad, apare în :pneumonia pneumococică, febra tifoidă, febra para tifoidă.



4. **Febra recurentă** prezintă episoade de ascensiuni termice de câteva zile ,urmate de câteva zile de afebrilitate. Apare în granulomatoza malignă și bruceloză .



5. **Febra neregulată** apare în bronșiectazii, colecistită, prostatită, tbc extrapulmonară, ricketioze.

Manifestările organismului cu febră

Perioada prodromală de latență durează până la creșterea minimă a T. Sunt prezente simptome nespecifice ca :cefalee, oboseala, mialgii, artralгии.

Perioada de instalare de frison termic este perioada în care predomină termogeneza. Are loc reducerea fluxului sanguin și excitarea receptorilor de frig. Senzația generală de frig coincide cu introducerea pirogenului în circulație.

Perioada de stare corespunde perioadei febrei propriu zisă. Pielea este roșie și caldă. Este perioada de stabilire a noului nivel termogenetic.

Perioada de declin, defervescentă. Se produce în lisis, lent și progresiv sau în crisis rapid și brusc. Predomină procesul de termoliză. Căldura se pierde prin transpirație. Manifestări clinice comune: anorexia, mialgia, artralgia, astenia.

V.5. Hipertermia

Hipertermia reprezintă creșterea temperaturii corpului prin neafectarea centrului hipotalamic de reglare ci doar a mecanismelor de control a temperaturii corpului, urmare a expunerii la temperatură ambientală ridicată, efort fizic intens. Mecanismele de deperdiție calorică sunt eficiente.

Sincopa termică "heat syncope" episod brusc de pierderea cunoștinței. Se datorează unei vasodilatații cutanate ce determină hipotensiune. Apare în efortul fizic prelungit. Se manifestă prin: puls slab, tensiune scăzută, piele umedă și rece.

Crampele termice "heat cramps" contracții musculare apărute la nivelul mușchilor scheletici ca rezultat al depleției de săruri cu pierderea prin transpirație abundentă. Se manifestă prin piele umedă, temperatură crescută, apariție după efortul fizic intens.

Epuizarea termică "heat exhaustion". Apare după efort fizic intens într-un mediu cu temperatură ridicată. Manifestări clinice: sete, senzație de oboseală, greață, vertij, delir, temperatură centrală peste 37,80 C, oligurie, tahicardie. Hiperventilația cu starea

de epuizare duc la alcaloză respiratorie, crampe termice și la tetanie. Epuizarea poate fi însoțită de sincopă.

Insolația: "heat stroke", tulburare severă a termoreglării. Temperatură centrală crește peste 40⁰ C., transpirația lipsește, starea de conștiență este abolită. Are rată de mortalitate mare și apare mai frecvent la bătrâni. Manifestări clinice: oboseală, greață, vărsături, amețeli, delir, convulsii, tulburări de vedere, comă, piele fierbinte și uscată, hipotensiune arterială cu colaps vascular, modificări EKG, tulburări de coagulare, tulburări electrolitice: hipo Na, hipo K, semne de suferință hepatică, leziuni tisulare când T. centrală crește peste 43⁰C.

V.6. Hipotermia

Reprezintă scăderea temperaturii centrale sub 35⁰C prin scăderea termogenezei, creșterea termolizei sau ambele.

Hipotermia accidentală prin expunere la temperatură scăzută din mediu (apă sau aer). Hipotermia de submersie prin imersia corpului în apă rece. Copii rezistă mai mult datorită unui reflex de scufundare care permite redistribuirea DC spre organele vitale.

Hipotermia indusă artificial (în intervenții chirurgicale pe cord, creier pentru scăderea metabolismului). Hipotermia reduce metabolismul energetic la 1/16 din cel normal, deci scade necesarul de oxigen și formarea de acid lactic.

Hipotermia apare în general la: persoanele vârstnice, alcoolici(deprimarea SN scade termogeneza și crește termoliza prin vasodilatație), cardio-vasculari, cerebro vasculari, malnutriți, hipotiroidieni, consumatori de droguri.

Manifestări:

- ◆ Forma ușoară: frisonul termic , vasoconstricția cutanată, creșterea frecvenței cardiace, a debitului cardiac, a temperaturii sângelui, hiperventilația, creșterea diurezei.

- ◆ Forma moderată: scăderea frisonului ,dispare la 27⁰ C, rigiditate musculară, scăderea F.C., volum bătaie, TA, tulburări de memorie, de deglutiție, aritmii cardiace prin hipoxia miocardului, fibrilația ventriculară, cauză de mortalitate, hiperglicemie prin scăderea metabolismului glucidic și a activității insulinei, tulburările metabolismului acido-bazic, când temperatura scade sub 25⁰C, hemoconcentrația(aspect pufos al pielii, la ieșirea lichidului din vas)datorită pierderii lichidului din vase, cu creșterea vâscozității și a agregării plachetare.

- ◆ Forma severă: tulburări de coordonare, tulburări de vorbire, bradipsihie, amnezia, halucinațiile, cianoza, midriază, scăderea frecvenței respiratorii, puls slab neregulat, stupoare, comă.

VI. METABOLISMUL PROTEIC

Proteinele sunt componente ale materiei vii cu rol major ca suport material al proceselor biologice. Necesarul zilnic de proteine este la copil 2 - 3 g / kg / zi și la adult 0,60 / kg corp / zi.

Calitativ, peste 2/3 din proteinele alimentare trebuie să aibă valoare biologică mare (animale), să conțină aa. esențiali în proporție avantajoasă sintezei proprii de proteine, restul sunt de origine vegetală.

La nivelul tubului digestiv, proteinele alimentare sunt degradate hidrolitic sub acțiunea enzimelor proteolitice din sucul gastric, pancreatic și intestinal.

Principalele enzime proteolitice: pepsina gastrică, labfermentul (renina gastrică), tripsina, chimotripsina, elastaza carboxipeptidaza A și B (exopeptidază). Enzimele din sucul intestinal sunt: enterokinaza; aminopeptidază; depeptidaze, nucleaze.

Funcțiile proteinelor

- structurală(organe, țesuturi, celule, organite intracitoplasmatic);
- de transformare a energiei chimice în contracție musculară prin proteinele contractile;
- transport prin proteinele plasmatic; a lipidelor(L.P, vitamine, hormoni, medicamente(sufamide, penicilină, glicozizi digitalici); a substanțelor insolubile în plasmă: acizi grași, bilirubină indirectă, hormoni liposolubili;
- imunitară: intră în structura componentelor cu rol în apărarea nespecifică umorală și specific umorală(Ig, interleukine, interferon, limfokine);
- enzimatică prin α_1 antichimotripsină, AT III, ceruloplasmină, α_2 macroglobulina, α_1 antitripsina;
- intră în structura hormonilor peptidici și a factorilor coagulării și fibrinolizei;
- participă la echilibrul acido-bazic prin sistemele tampon proteină acidă/proteinat bazic;
- menține presiunea coloid-osmotică prin proprietățile coloidale ale proteinelor - 1 g de albumină poate reține 18 cc. apă (perfuzii cu soluție de albumină în SN și IH);
- asigură menținerea T.A. prin proprietățile hidrofile ale proteinelor și prin participarea hipertensinogenului, o alfa₂ globulină;
- au rol în gluconeogeneză și lipidosinteză;
- nutritivă.

Electroforeza proteinelor evidențiază 5 benzi majore.

1. Prima bandă – albumina 60%(3,5 –5 g/dl);
2. Fracțiunea alfa₁ globulinică(0,2 –0,4 g/dl); conține eritropoetină, alfa1 antitripsină, alfa1 lipoproteină, alfa1 acid glicoproteină
- 3 Fracțiunea alfa₂ globulinică(0,5-0,9 g/dl): conține haptoglobina , ceruloplasmina, alfa₂ macroglobulina, kininogenul, angiotensinogen;
- 4 Beta globuline(0,6-1,2 g/dl): conțin transferina, beta lipoproteine, plasminogen, complement,
- 5, Gamaglobuline: Ig G, A;M, D, E 0,8-15 g/dl.

VI.1. Proteinele de fază acută

Proteinele de fază acută cresc în ser în cazul unor distrucții tisulare asociate cu inflamații acute sau cronice.

Clasificare:

- proteine de fază acută care cresc în inflamație: alfa1 glicoproteina (oroso mucoid), alfa₁ protează inhibitor (alfa₁ antitripsina), α₁ antikimotripsina , ceruloplasmina, haptoglobina, proteinaC reactivă, fibrinogen, proteina amiloidă A, complementul;
- proteine negative de fază acută care scad în inflamație: albumina, prealbumina, transferina.

Proteina C reactivă < 0,5 mg/dl

Crește foarte rapid în inflamații, în 12-24 de ore și sinteza este rapid blocată după inactivarea stimulului inflamator. Este deci un marker de monitorizare .

Fibrinogenul(200-400 mg/ dl), sintetizat ca glicoproteină(factorul I al coagulării) în ficat și megacariocitul trombocitar. Crește în inflamații peste 600-700 mg/dl. Hiperfibrinogenemia apare în: afecțiuni cardiace(coronarite, infarct); boli de collagen; afecțiuni hepatice prin hiperreactivitate mezenchimală și stări de hipercoagulabilitate. Hipofibrinogenemia apare în: hepatopatii acute, intoxicații, defect genetic(afibrinogenemia ereditară) și consum exagerat în CID.

Haptoglobina 0,30-1,80 g/l, este o alfa₂ globulină. Crește în inflamații moderate de două – trei ori. In coronaritele silențioase crește progresiv de la 1,8-3. Scade în anemiile hemolitice.

Ceruloplasmina 25-43 mg/dl, este o cupru proteină , inactivează catecolaminele și transportă cuprul. Migrează electroforetic cu alfa₂ globulinele.

Transferina(200-400mg/dl, siderofilina), sinteză hepatică, GM 90000D, reprezintă 50% din βglobulinele plasmatice.

Funcții: transportă Fe din intestin la ficat, splină, mușchi, măduvă(sinteză Hb, mioglobina); leagă Fe liber din circulație; efect bacteriostatic.

VI.2.Fiziopatologia aminoacizilor (aa)

Aminoacizii (aa) sunt constituenți fundamentali ai proteinelor. Toate polipeptidele și proteinele sunt polimeri din 20 de aa; 8 sunt esențiali(nu pot fi sintetizați de organism), 2 neesențiali, restul sunt endogeni.

Pe lângă rolul structural, aa ca glicina, glutamat, acizi aminobutirici sunt neurotransmițători, iar alții ca: fenilalanina, tirozina, triptofanul, sunt precursorii hormonilor, coenzimelor, pigmentilor, purinelor sau pirimidinelor.

Fiecare aa are o cale unică de degradare prin care componentele de azot și carbon sunt folosite pentru sintetizarea altor aa, carbohidrați și lipide. Nivelul plasmatic normal este de 4-6 mg/dl exprimat ca azot aminoacidic.

Eliminarea variază între 100-500 mg/24 h. Tulburările de metabolism ale aa sunt primare și secundare.

Tulburările primare sunt moștenite și privesc două aspecte :

- tulburarea metabolismului și
- tulburarea transportului transmembranar.

Aceste tulburări se definesc în funcție de componentele care se acumulează în cea mai mare concentrație în sânge (emii) sau urină (urii).

Tulburările moștenite ale metabolismului aa

Hiperfenilalaninemiile sunt 5 forme, rezultă din alterarea conversiei fenilalaninei la tirozină.

Cea mai frecventă este **fenilcetonuria** caracterizată prin concentrații mari de fenilalanină în sânge și concentrații mari de fenilalanină și produși secundari (fenilpiruvatul, fenilacetatul, fenilactatul, fenilacetilglutamina) în urină, retardări mentale severe. Boala rezultă dintr-o activitate redusă a fenilalanin-hidroxilazei; boală ereditară, apare cu o incidență de 1:10000 nașteri - mai frecvent la albi și orientali; concentrațiile plasmatice de fenilalanină pot depăși 20 mg/dl, scade concentrația plasmatică ale altor aa prin inhibiția absorbției gastro-intestinale sau alterarea reabsorbției tubulare renale datorită excesului de fenilalanină.

Clinic: la naștere aspect normal; se dezvoltă încet; prezintă retardare mentală, hipereactivitate, crize comițiale(oligofrenia fenilpiruvică); anomalii EEG, miros de șoarece al pielii, păr și urină (fenilacetatului); hipopigmentare și eczeme. Paraclinic: concentrații mari de fenilalanină ce apar după ziua 4-a.

Homocistinuriile sunt 7 tulburări distincte biochimice și chimice, caracterizate de concentrație crescută de sulf și prezența de homocisteine în sânge și urină. Se datorează activității reduse a cistation β - sintetazei, enzimă a transsulfurării prin care metionina $\rightarrow$ cisteină și conversiei diminuată a homocisteinei în metionină.

Hiperoxaluria primară, cuprinde 2 boli rare caracterizate prin excreție urinară excesivă de acid oxalic și nefrolitiază cu oxalat de calciu și nefrocalcinoză; prezintă timpuriu IRC și mor de uremie.

Oxaloza este o afecțiune cu depuneri de oxalat de calciu în țesuturile renale și extrarenale.

Etiopatogenie: tulburarea este la nivelul metabolismului glixilatului datorită unui deficit al enzimei hepatice glixilat-aminotransferaza, expansiunea depozitelor de glixilați potentează oxidarea glixilatului în oxalat și la potențarea reducerii glixilatului la glicolat;

Clinic: colici renale, hematurie 2-10 ani; deces prin uremie;

Albinismul se caracterizează prin absența genetică a tirozinazei, enzimă care inițiază oxidarea tirozinei pentru formarea de pigment melanic; păr și piele depigmentate; fotofobie, nistagmus, cecitate; poate fi secundar unor afecțiuni neuroendocrine.

Tulburări ale transportului transmembronar al aa

Se cunosc 10 tulburări ale transportului transmembronar al aa.

Cistinuria este caracterizată de: reabsorbție tubulară diminuată; excreție urinară excesivă de aa dibazici(lizină, arginină, ornitină, cistină); cistina este cea mai puțin solubilă și predispune la formarea de calculi renali, ureterali și biliari; este o tulburare cu caracter autosomal recesiv;

Boala Hartnup, defect ereditar de absorbție intestinală și reabsorbție tubulară a aa: alanină, serină, treonină, valină, leucină, izoleucina, fenilalanina, tirozină, triptofan, glutamina asparagina. În B.Hartnup există deficiența de niacid; este o boală moștenită cu caracter autosomal recesiv; leziuni de piele tip pelagră, manifestări neurologice și aa-uria; administrarea de PP ameliorează boala.

Tulburări secundare ale metabolismului aa

Apar în circumstanțe diferite și se manifestă ca: hiperaminoacidemii sau hiperaminoacidurii.

Hiperaminoacidemii, valori de peste 8 mg% apar prin: aport alimentar crescut și sinteză “de novo” din produși de degradare ai lipidelor și proteinelor; perturbarea mecanismelor de sinteză proteică; tulburarea proteinsintezei în boli hepatice; creșterea aportului sanguin de aa din proteinele structurate din distrucții celulare posttraumatice, postoperatorii; după radioterapie;

Hipoaminoacidele se datorează: filtrării exagerate în situații cu aa în cantitate crescută; filtrarea unor cantități ce depășesc capacitatea de reabsorbție tubulară - prin suprasaturație; tulburarea transportului activ tubular renal; competiție pentru același transportor a 2-3 aa - prin competiție de transport.

VI.3. Fiziopatologia nucleoproteinelor

Nucleoproteinele au în structura lor acid fosforic, riboză, dezoxiriboză, baze purinice și pirimidinice. Nucleul purinic (include în molecula sa și nucleul pirimidinic) formează două baze purinice: adenina- 6 aminopurina și guanină- 2-amino- 6 oxipurina.

Din catabolismul lor se mai pot găsi și alți compuși purinici ca hipoxantina și xantina.

În cadrul proceselor de dezaminare și oxidare purinele sunt degradate până la acid uric. Acidul uric este eliminat prin rinichi. Există și posibilitatea unui proces de

uricoliză exercitat de mucoasa intestinală și bacteriile florei intestinale. Zilnic se elimină 250 - 750 mg. Acidul uric (2,5- 7 mg/ dl).

Hiperuricemia(concentrație de urat în plasmă mai mare de 420 $\mu\text{mol/l}$ (7 mg/dl).

Cauze :

- creșterea producției de urați prin aport alimentar(50% apar ca acid uric); sinteză de novo;
- scăderea excreției de acid uric prin filtrare glomerulară scăzută; secreție tubulară scăzută; intensificarea reabsorbției tubulare; stări ca cetoacidoza diabetică, inanitia, intoxicația cu etanol, acidoza lactică;
- mecanisme combinate la cei cu deficiența de glucoză 6 fosfataza, intoleranță ereditară la fructoză; alcool(cauzează degradarea hepatică accelerată a ATP-ului);

Complicațiile hiperuricemiei

I. **Guta** implică succesiune tipică de: artrită gutoasă, hiperuricemia asimptomatică, gută intercritică(cu intervale) și gută cronică sau tofaceică.

Guta acută este declanșată de depunerea cristalelor de urat la nivelul sinovialei articulare urmată de interacțiunea cu leucocitele polimorfonucleare.

Sunt implicate mecanisme umorale și inflamatorii; interacțiunea urați-neutrofile duce la eliberarea de enzime lizozomale, radicali liberi de O_2 , leucotriene, PG, collagenaze și proteaze. Fagocitoza cristalelor de către neutrofile eliberează factor chemotactic indus de cristale, leucotriene (B_4) și C_{5a} . Fiind chemotactice, contribuie la răspunsul leucocitelor polimorfonucleare din faza inițială a artritei acute. Acestea vor înlocui mononuclearele și determină eliberarea PGE_2 , enzime lizozomale TNF și IL1, 6 și 8.

Tofii gutoși sunt agregate de cristale de urat înconjurați de o celulă gigantă celula mononucleară de corp străin a reacției inflamatorii. Ei determină deformările și distrugerile țesuturilor moi și dure. La nivelul articulațiilor determină modificări ale cartilajului și osului de tip degenerativ.

Afectarea renală în gute este de tipul: nefrolitiaziei; nefropatia uratică, depozite de urați în medulară și piramide, poate cauza IRC;

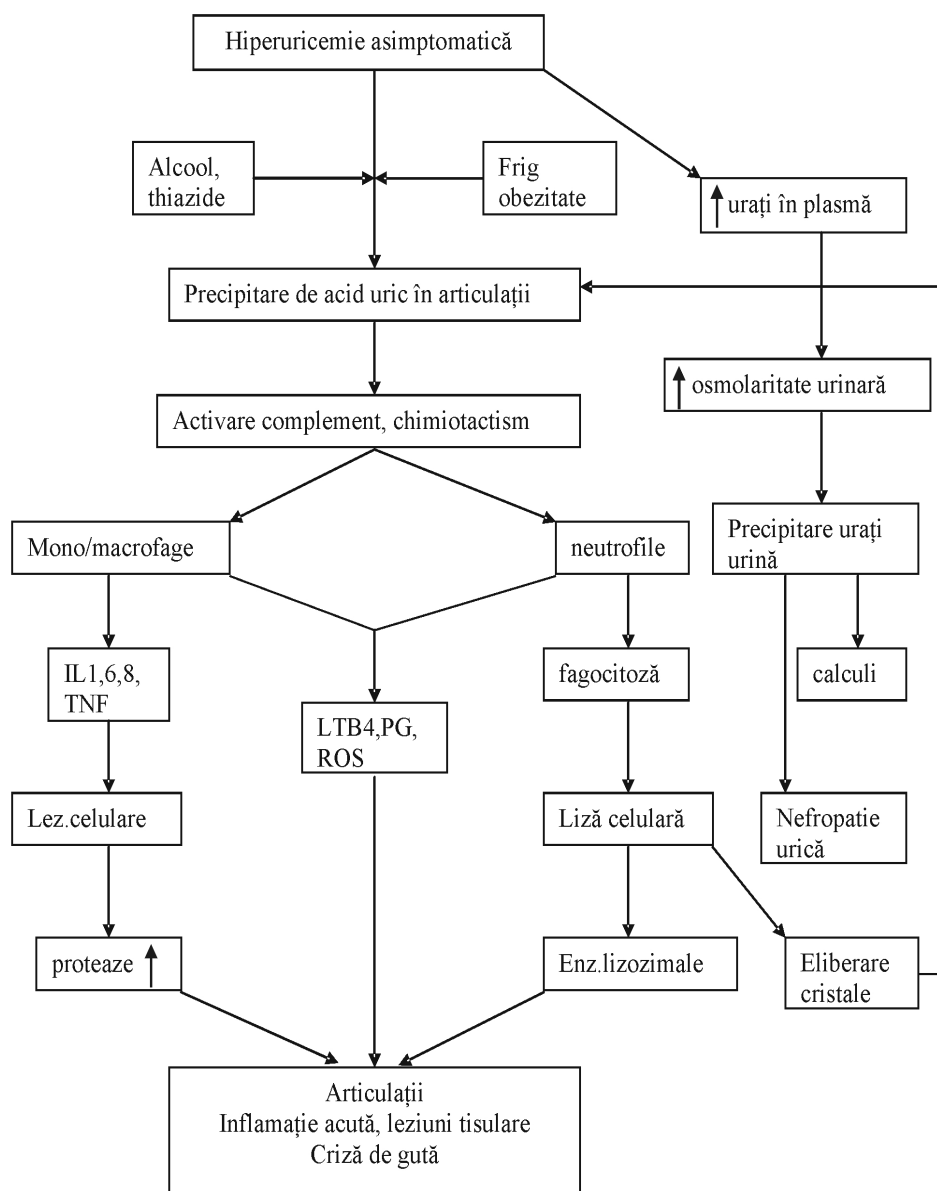


Fig.VI.1. Mecanismul gutei

Hipouricemia, concentrație mai mică de 120 μ mol/l (2 mg/dl - urat); apare după medicamente ca aspirina și materiale de contrast pentru raze X; hiperalimentația intravenoasă (infuzie crescută de glicina); boli neoplazice, ciroza hepatică; D.Zaharat, sindrom Fanconi, B.Wilson, cistinoză, mieloame, intoxicații cu metale grele; allopurinol, disfuncții hepatice severe induc hipouricemie cu excreție crescută de xantină și hipoxantină, substanțe de contrast iodate; deficiențe moștenite de xantinoxidază.

VI.4.Tulburările proteinelor plasmaticice

Hiperproteinemiile (peste 9 g/ dl) pot fi: relative prin deshidratare (exicoză), evoluează paralel cu Hc și reale prin catabolism exagerat (inflamații cronice, colagenoze, sarcoidoză, leucemii); creșterea unor proteine; creșterea Ig sau paraproteine. Apar în: inflamații cronice, sarcoidoză, colagenoză, mielom multiplu, leucemii.

Hipoproteinemiile (sub 6 g/ dl): relative în hiperhidratare și absolute prin deficit alimentar, absorbție, sinteză, pierdere de proteine.

- a) *Hipoproteinemia prin deficit de aport sau absorbție* apare în inaniție, regimuri alimentare sărace în proteine (animale);
- b) *hipoproteinemii prin deficit de sinteză* apar în: hepatopatii acute sau cronice, afecțiuni diencefalice, comotii cerebrale encefalice, afecțiuni ale hipofizei (dereglări ale STH și ACTH).
- c) *Hipoproteinemii prin pierderi excesive* în: dispepsii cronice, enterite recidivante, enterite acute sau enterocolite cronice, hemoragii recidivate, plasmoragii, revărsate pleurale sau peritonite, supurații , arsuri.

Disproteinemia reprezintă modificarea raportului între fracțiunile proteice.

Valori normale : albumine 50-59%, α globuline 3-5%, α_2 globuline 7-9%, β globuline 11-14%, gamaglobuline 16-20%.

Disproteinemia primară are la bază tulburarea sintezei proteice, determinată genetic: analbuminemia; tulburarea sintezei de α_1, α_2 gamaglobulina; afibrinogenemia.

Disproteinemiile secundare sunt urmarea unor boli: hepatice, digestive, pulmonare, arsuri, neoplazii, inflamații acute.

Disproteinemia din inflamația acută(răspuns de fază acută), cresc mai mult alfa₂globulinele. Crește fibrinogenul și VSH, cresc inhibitorii activării plasminogenului și scade ușor factorul XIII. În procesul inflamator scad totuși unele proteine prin scăderea sintezei și creșterea permeabilității vasculare: albumina, prealbumina, transferina, proteina legată de retinol, alfa₁ și beta lipoproteinele.

Disproteinemia în inflamația cronică: cresc gama proteinele.

Disproteinemia din bolile hepatice

În HVA modificările sunt minime, scad albuminele și cresc moderat gamaglobulinele. În ciroza hepatică și H.C. cresc gamaglobulinele (IgG, A, M), scad albuminele(pierdere de proteine prin lichidul de ascită și insuficiența funcțională a ficatului cu sindrom hepatopiv), hiperbetaglobulinemie(ciroză), scade pseudocolinesteraza; scade protrombina.

VII. METABOLISMUL LIPIDIC

Lipidele sunt un grup de compuși organici care conțin în structura lor acizi grași (A.G.), liberi(A.G.L.) și esterificați cu glicerol în T.G., fosfolipide și colesterol.

Rolul lipidelor:

- energetic: 1g lipide eliberează 9,3 cal;
- structural, participă la structurarea membranelor celulare și a mitocondriilor;
- de susținere a unor organe;
- termo și electroizolant;
- solvent și vehicol pentru unele substanțe insolubile în apă ca vitaminele A,D,E,K, lipocromi;
- în sinteza de P.G., tromboxan, leucotriene din acizi grași precursori.

După absorbția lor la nivelul intestinului subțire ajung în sânge (80 % pe cale limfatică, restul sanguină), de unde pot fi depozitate în țesutul adipos sub formă de lipide de rezervă, depozitate temporar în ficat sau supuse proceselor de beta oxidare la nivelul țesuturilor.

După repartitia lor din organism, lipidele pot fi:

- de constituție prezente la nivelul structurilor celulare sub formă de lipoproteine;
- de depozite sub formă de grăsimi neutre dispuse în țesutul adipos(sursă importantă de energie);
- de transport - lipidele plasmaticе și umorale.

Acizii grași A.G. 15-25 mg/dl

AG reprezintă 2% din totalul lipemiei; turnover-ul este foarte rapid cu timp de înjumătățire de 2' - 3'. Fondul plasmatic de A.G.L. cuprinde cel puțin 10 acizi grași ca: palmitic, oleic, linoleic, stearic, arahidonic, palnitoleic.

Sursa de A.G. este alimentară(ac. linoleic și arahidonic) și endogenă, sintetizați în ficat pe seama hidraților de carbon (H.C.) sau a proteinelor.

Hiperlipacidemia reprezintă excesul de A.G.L peste 15 mg/dl, 0,4-0,6 mEq/l. Apare prin lipoliza intensă din: stress, alcoolism cronic, frig, fumatul prin activarea lipolizei, în hipertiroidism prin exces de tiroxină se potențează acțiunea lipolitică a catecolaminelor prin activarea adenilciclazei pe o parte iar pe de altă parte se inhibă fosfodiesteraza.

Trigliceridele (T.G.)50-150 mg/dl

Sunt grăsimi neutre, esteri ai glicerolului cu A.G. Conțin trei molecule de AG (stearic, oleic, palmitic) și una de glicerol. Peste 90 % din lipidele țesutului adipos sunt T.G. TG circulă în plasmă ca lipoproteine (chilomicroni și VLDL). În cantitate mare produc ser lactescent. În 12 ore de post TG alimentare dispar din circulație. Formarea lor are loc la nivel hepatic și adipocitar în perioada de post cât și din

reesterificarea monogliceridelor intestinale postprandial. Deci testarea lor a jeun indică nivelul TG endogene.

Fosfolipidele 180-250 mg/dl

Sunt lipide ce conțin una sau mai multe molecule de A.G., un radical de acid fosforic și o bază azotată (colina, serina, etanolamina).

Au rol în: structura membranelor biologice, mielina(sfingomielina); solubilizarea colesterolului din bilă; menținerea în suspensie a lipidelor din plasmă; formarea chilomicronilor și a lipoproteinelor. Cele mai frecvente sunt: lecitine, cefaline, sfingomieline. Tromboplastina conține colină.

Colesterolul 150-220 mg/dl

Se găsește în formă liberă în special în țesuturi și sub forma esterificată (esteri de A.G.) mai ales în lipoproteinele plasmatice. Rolul colesterolului: intră în structura membranelor celulare și a organitelor intracitoplasmatiche alături de fosfolipide; în structura lipoproteinelor serice; în sinteza acizilor biliari (sinteza acidului colic util sintezei de săruri biliare necesare digestiei și absorbției grăsimilor); la sinteza hormonilor adrenali (hidrocortizon, aldosteron); la sinteza hormonilor sexuali (estrogeni, androgeni); depozitarea lui în stratul cornos al pielii, crește rezistența ei la substanțe solubile în apă cât și la evaporarea apei prin piele; slab furnizor de energie prin A.G. eliberați din funcția esterificată.

Sursele de colesterol

1. Sursa exogenă aportul prin dietă obișnuită de 0,6 g/zi. Alimente bogate în colesterol sunt: creierul(3000 mg/100 g aliment); gălbenuș de ou 1700 mg %; rinichiul 350 mg %; untul 300 mg %; ficatul 250 mg %; grăsimea de porc 100 mg %.

2. Sursa endogenă de 1g/zi este reprezentată de colesterolul sintetizat în microzomii hepatocitelor, celulele pielii și intestinului, CSR, testicul, ovare, artere, țesut adipos. Sinteza pornește de la acetil - coenzima - A rezultată din metabolismul proteinelor, glucidelor sau lipidelor sub acțiunea enzimei hidroximetilglutaril - coenzima A - reductaza - HMG - CoA reductaza.

Există o corelație strânsă între sursa endogenă și cea exogenă de colesterol astfel că dacă crește aportul exogen de colesterol este inhibată sinteza hepatică prin intermediul HMG - CoA - reductaza.

Nivelul colesterolului depinde de: aport; sinteza endogenă; metabolizare și consum. Ficatul are rol principal în degradare și eliminarea C.

Eliminarea se face prin: transformarea în acizi biliari; excreție de steroli neutri în fecale; transformare în hormoni steroizi (sexuali, SR) și înglobarea în membrana celulelor sau în lipoproteine.

VII.1. Lipoproteinele (L.P.)

Lipidele plasmatice se pot combina cu anumite proteine (apoproteine) și devin solubile în mediul apos sub formă de macromolecule lipoproteice (L.P.).

L.P. transportă lipidele de la locul de absorbție (intestin) și sinteză (ficat) la periferie dar și transportul invers al colesterolului spre ficat pentru catabolizare și excreție. L.P. prezintă un miez hidrofob format din T.G. și esteri de colesterol și un înveliș hidrofil format din colesterol liber, fosfolipide și apolipoproteine (A.P.L.).

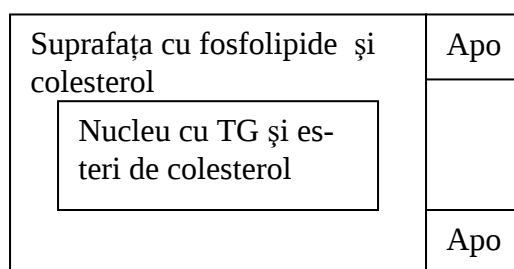


Fig.VI.1. Structura unei LP

Apoproteine: prin metode chimice și imunologice au fost identificate mai multe tipuri ca: AI, AII, AIV, B₄₈, B₁₀₀, CI-III, E₂₋₃₋₄.

Tipuri de L.P. în funcție de densitatea lor.

1. Chilomicronii - densitate 0,98 g/ml, sursă: intestin, conțin **apoB48, AI, C, E**.

Componente: proteine 2 %; lipide totale 98 % (T.G. 86 % colesterol și esteri 4 %), Originea exogenă din lipide alimentare.

2. Preetalipoproteinele (very-low-density) VLDL

Densitate 1,006 g/ml, conțin **apo B 100, E, C**. Sursă endogenă din sinteză hepatică. Componente: proteine 10 %; lipide totale 90 % (T.G. 60 %, colesterol și esteri 19 %, F.L. 21 %). Transportă cca. 15 % din L. Plasmatice; dau caracter lactescent serului.

3. IDL "intermediar - density - lipoproteins".

Densitate 1006–1019, conțin **apo B100**, provin din catabolizarea VLDL la LDL.

4. Beta lipoproteine "low density" L.D.L.

Densitate 1019 – 1063; conțin **apo B100**.

Sursă endogenă: sinteză hepatică și intestinală; prin catabolizarea IDL. Componente: proteine 20 %; L.T. 80 %; T.G. 10 %; colesterol și esteri 60 %; F.L. 30 %.

4a. Lipoproteina (a) Lpa-subclasă de LDL formată din LDL legat de o glicoproteină similară plasminogenului.

5. Alfa lipoproteinele "high density" HDL, sunt L.P. cu densitate mare.

Densitatea 1,063 - 1,21; conțin **apo AI, AII, CII, CIII, E**

Sursă endogenă: sinteză hepatică și intestinală.

Subfracțiuni HDL₁, HDL₂, HDL₃. Transportă cc.20 - 30 % din lipidele plasmei; are rol în metabolizarea colesterolului.

Metabolismul L.P. plasmatic parcurge mai multe etape:

1. Sinteza și excreția de L.P. "native": chilomicroni în intestin; VLDL în ficat și HDL în intestin și ficat.
2. Formarea L.P. mature sau finale în urma schimburilor de apoproteine și lipide între L.P. din circulație: se deosebesc de cele native prin variații fine ale conținutului lipidic și apoproteine.
3. Catabolismul în "cascadă enzimatică" a chilomicronilor și VLDL mature sub acțiunea LPL, enzimă ce hidrolizează T.G. rezultând A.G.L. ce vor fi introduși în țesuturile consumatoare.
4. O parte din IDL se transformă în LDL iar cealaltă parte este preluată de artere, mușchi, ficat și catabolizată.
5. O parte din L.D.L. bogate în colesterol esterificat vor pătrunde în țesuturile extrahepatice unde cedează esteri de colesterol. Colesterolul liber care părăsește țesutul este acceptat pe HDL unde este esterificat prin LCAT.

Metabolismul LP se caracterizează printr-un mare dinamism, ele asigurând o repartiție armonioasă după necesități a capitalului lipidic fie spre ficat, fie spre celulele consumatoare. Există teritorii cu rol de formare a L.P.: ficat, intestin și teritorii cu rol de consum de catabolizare: țesut adipos, musculatură(striată, netedă) și ficat. Între ele se interpune imensa suprafață a endoteliilor vasculare cu rol activ datorită prezenței L.P. - lipoproteinlipazei - ubicvitar răspândită (mai puțin creierul). Enzimele implicate în metabolismul L.P. sunt: L.P.lipaza, lipaza hepatică(LH); LCAT, lipaza adipolitică.

Sub acțiunea enzimelor L.P. bogate în T.G. devin mai mici îmbogățindu-se în esteri de colesterol și asigurând o captare tisulară eficientă a A.G.L. înainte de catabolizarea finală.

Toate etapele metabolice sunt controlate de prezența HDL care acționează ca un reglator cheie uleic asigurând:

- dozarea cantitativă a penetrărilor împiedicând suprasaturarea celulară cu lipide datorită afinității HDL pentru receptorii LDL (o moleculă HDL leagă 4 receptori LDL și îi blochează, pe când o moleculă LDL leagă doar un receptor).
- datorită conținutului bogat în apo CII, cofactor LPL asigură hidroliza T.G. prin transferul acestuia pe chilomicroni și VLDL;
- prin conținutul în apo A I, contribuie la esterificarea colesterolului pe care îl exportă prin apo D(proteina de transfer a esterilor de colesterol).
- transportă surplusul de colesterol din țesuturi, furnizează colesterol pentru sinteza de hormoni SR și favorizează sinteza prostaciclinei, a P.G. cu rol antiagregant și vasodilatator; efect antiaterogene;
- având molecula mică contribuie la exocitarea lipidelor prin penetrarea în spațiile interendoteliale pe care le epurează.

VII.2. Hiperlipoproteinemiile(HLP)

I. HLP primare sunt afecțiuni ereditare clasificate de Friederickson astfel:

1. După aspectul fenotipic, respectiv aspectul macroscopic al serului, ultracentrifugare și electroforeză(metode de separare) și examen biochimic al serului (lipide totale, COL,T.G.).

Fenotipul	Aspectul biochimic	Separare prin ultracentrifugare
I.	Hiper TG	Hiperchilomicronemie
IIa	Hiper Col	Hiper-LDL
IIb	Hiper Col+TG	Hiper LDL+VLDL
III	Hiper Col+TG	Hiper IDL
IV	Hiper TG	Hiper VLDL
V	Hiper TG	Hiper Chilo+VLDL
VI	Hiper Col moderat	Hiper HDL

2. Mecanismul genetic de transmitere a determinat clasificarea HLP în afecțiuni monogenice și poligenice.

Afecțiuni monogenice	Afecțiuni multifactoriale
Deficit de lipoprotein-lipază	Hipercolesterolemia poligenică
Deficit de apo CII	Hipertrigliceridemia sporadică
Prezența fenotipului apo E2	Hiper- α -lipoproteinemia familială
Deficit al receptorilor LDL	
Hipertrigliceridemia familială	
Hiperlipoproteinemia familială Combinată	

Hipertrigliceridemiile

Hipertrigliceridemiile apar atunci când L.P. bogate în T.G.(chilomicronii și VLDL) cresc singure sau combinate(respectiv tipurile I, IV, V).

Hiperchilomicronemia primară (HLP tip I).

Este determinată de un defect genetic cu transmitere autosomal dominantă de lipoproteine, lipază sau apo CII. Mecanismul este reprezentat de scăderea catabolismului chilomicronilor și acumularea lor în plasmă la peste 12 ore de la un prânz bogat în lipide.

Clinic se manifestă prin: crize repetate de pancreatită acută(chilomicronii sub acțiunea lipazei pancreatice sunt degradați incomplet, astfel că T.G. și F.L. eliberează

acizi grași și lizolecitină ce pot incita autodigestia pancreasului); hepatosplenomegalia; xantoame și xantelasme(acumularea de chilomicroni în histiocyte); lipemia retinalis(aspect palid al vaselor retiniene prin aspectul cremos al sângelui când TG > 2000 mg/dl). Simptomatologia este ameliorată de restricția lipidică.

Paraclinic: la 4° ser lactescent; la ultracentrifugare cresc chilomicronii(tip I); T.G. crescute; colesterol normal; administrarea de heparină (activator al lipoproteinlipazei) indică scăderea activității de clarifiere a serului; electroforeza apoproteinelor - apo CII scăzut:

Hipertrigliceridemia familială are două forme.

- formă severă (mixtă, endogenă și exogenă);
- formă moderată (endogenă).

HLP familială combinată

Este caracterizată de creșterea: LDL, VLDL, sau ambele(tip IIb). Pare a fi transmisă genetic după model semidominant; prezintă risc aterogen.

Paraclinic: creșterea raportului apo B/colesterol; ser opalescent; TG și Col crescute; electroforeză: benzi beta și prebeta distincte și intense.

Disbetalipoproteinemia (HLP tip III) reprezintă 5 % din HLP. Este caracterizată de acumularea în plasmă de IDL rezultate din catabolismul parțial VLDL și chilomicroni restanți.

Clinic: xantoame cutanate “xanthoma striată palmaris”; xantoame tuberoase la cot și genunchi; ASC precoce: artere, coronare, carotide, abdominale, periferice.

Paraclinic: ser lactescent; TG și Col crescute ; electroforeză: bandă beta largă; prezente IDL și chilomicroni restant; evidențierea homozigoților E prin teste genetice.

Hipercolesterolemiile primare

1. Hipercolesterolemia familială

Este o boala genetică cu transmitere autosomal dominantă realizând fenotipul HLP IIa. Se datorează unui deficit pe receptorii celulari pentru IDL și LDL și unei mutații în molecula de apo β 100 astfel că particulele de ILD sau HDL conținând apo β 100mutantă nu mai sunt recunoscute și captate de receptorii normali. Sunt aproximativ 150 mutații alelice și boala apare într-un raport de 1/500 persoane. Consecința este blocarea catabolismului LDL și creșterea sintezei endogene de colesterol prin anularea mecanismului de feed-back negativ astfel că nivelul colesterolemiei poate ajunge la 600 – 800 mg/dl.

Clinic: xantoame datorită acumulării Col în histiocyte; xantelasme; arc cornean (Col. în corne).

Paraclinic: ser clar; colesterol crescut; TG normale; la electroforeză fenotip II a cu intensificare β ; evidențierea numărului redus de receptori pentru LDL pe fibroblaste cutanate sau pe limfocite.

2. Hipercolesterolemia familială combinată

Este determinată de o combinație a mai multor defecte minore a proteinelor implicate în absorbția colesterolului, sinteza de acizi biliari, sinteza Col., sinteza sau catabolismul LDL.

3. Hiperproteinemia Lp(a) este o afecțiune familială caracterizată de creșterea expresiei genei care controlează sinteza Lp(a). Se asociază cu deficitul hormonal din menopauză și crește riscul aterogen.

4. HiCper α - lipoproteinemia

Este caracterizată de : creșterea HDL, creșterea moderată a colesterolului, realizează fenotipul VI. Este o boală monogenică transmisă autosomal dominant.

HDL crește după consum de alcool, estrogeni, efort fizic. S-a observat creșterea longevității și risc scăzut ASC .

Hiperlipoproteinemiile secundare

Tipul I în: diabetul zaharat insulinoziv; alcoolism cronic; A.S.C pancreatită cronică.

Tipul II este caracterizat de creștere betaL.P. (colesterol) pre betaL.P. (T.G. endogene), apare în: hipotiroidism, S.N., icter mecanic.

Tipul III cu beta largă, cresc Col. și T.G. endogene, apare în colestază și icter mecanic.

Tipul IV , cresc betaL.P (T.G. endogene), apar în: diabet zaharat; pancreatită; alcoolism cronic; glicogenoze; S.N.; hipotiroidism.

Tipul V: creșterea chilomicronilor (T.G. exogene); creșterea prebetaL.P (T.G. endogene), apare în: alcoolism cronic; diabet zaharat decompensat; pancreatită.

VII.3.Ateroscleroza

Denumirea de ASC derivă din limba greacă, cu adresă la îngroșarea intimei arteriale „sclerosis”(indurare și acumulare de lipide(athere, terci).

OMS definește ASC ca “un complex de modificări ale intimei arteriale, secundară acumulării locale de lipide, glucide complexe, sânge, depuneri de calciu, producând modificări ale mediei”.

ASC este una din cele mai frecvente afecțiuni, heterogenă, care se află în primele cauze de morbiditate și mortalitate. În țările dezvoltate reprezintă substratul cardiopatiei ischemice și a afecțiunilor vasculare cerebrale.

Afectează vasele din inimă, SNC, circulația periferică(claudicație), rinichi. ASC nu cuprinde vasul în totalitate, ci anumite segmente(coronara descendentă anterioară, regiunea proximală a arterei renale, bifurcația carotidelor), se dezvoltă în timp îndelungat, are evoluție discontinuă și se complică cu stenoza vasului, ectazie și boală anevrismală.

Inițierea ASC

Acumularea și modificarea LP bogate în TG și Col prin legarea de constituenții matricei extracelulare (molecule de proteoglicani, exces de heparan sulfat)

Recrutarea leucocitelor și formarea celulelor spumoase. În timpul formării aterosclerozei se acumulează monocite și limfocite prin intermediul moleculelor de adeziune și a receptorilor exprimați pe suprafața celulelor endoteliale. După aderarea la endoteliu prin receptorii VCAM-1, monocitele și limfocitele penetrează endoteliul și se localizează în intimă. Fagocitele mononucleare se diferențiază în macrofage care vor deveni celule spumoase încărcate cu lipide.

Transformarea fagocitelor mononucleare în celule spumoase necesită absorbția de particule LP prin endocitoză mediată de receptori care pot fi specifici LDL sau receptori macrofagici de eliminare a reziduurilor responsabili de endocitoza LP modificate cât și receptorii pentru LP oxidate și VLDL.

Pe măsură ce leziunile intimei se extind o parte din celulele spumoase sunt distruse, cel mai probabil prin apoptoză. Moartea fagocitelor produce în interiorul leziunii un miez necrotic bogat în lipide. Leucocitele fagocitare, endoteliile vasculare și celulele musculare netede pot produce ROS cu următoarele efecte: modulează creșterea celulelor musculare netede; pot anihila radicalii de NO.

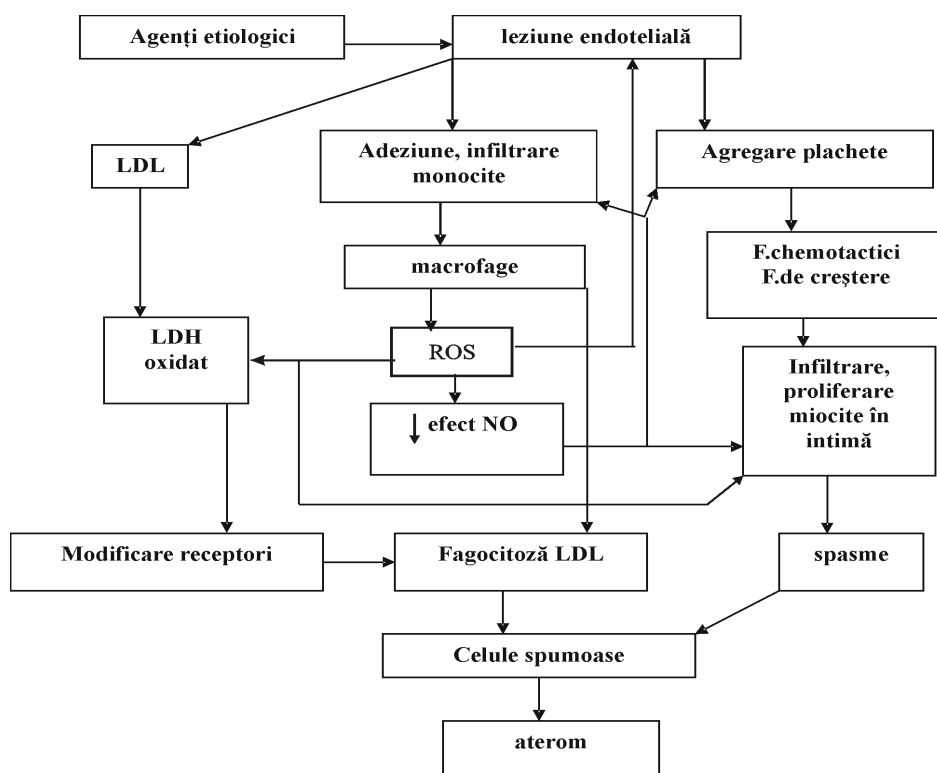


Fig.VI.2. Formarea aterosclerozei

Factori care influențează inițierea ateromului

Endoteliul vascular. Primul factor incriminat este o microleziune endotelială care îi crește permeabilitatea și permite trecerea L.P. din sânge în spațiul subendotelial; A.G. sunt foarte iritanți și au efecte citotoxice pe endoteliu; celulele musculare netede contribuie la îngroșarea plăcii ateromatoase și îngustarea lumenului;

H.T.A. acționează prin: rupturi ale celulelor endoteliale prin modificări de hemodinamică; proliferarea microfilamentelor contractile din media vaselor la nivelul celulelor endoteliale; deschiderea joncțiunilor dintre C.E. prin apariția microedemelor endoteliale; aderarea plachetară ca urmare a perturbărilor de reodinamică;

Substanțe vasoactive: angiotensina, catecolaminele, histamina, serotonina, modifică intima endotelială.

Hipoxia produce soluții de continuitate la nivelul joncțiunii endoteliale și crește aterogeneza într-un mediu hiperlipemic.

Complexe Ag-Ac produc microleziuni fie direct fie prin substanțe active eliberate; efecte mai mari la cei cu dezechilibre lipidice.

Trombocitele eliberează amine ce cresc permeabilitatea vasculară; interacțiunea trombocito-endotelială este esențială în procesul de aterogeneză; prin microleziune plachetele vin în contact cu masa de collagen subendotelial, agregă și inițiază formarea unui microtrombus care acoperă endoteliul.

Vasul răspunde prin proliferarea celulelor musculare netede (factori de creștere, factori mitogeni) pe care se depun lipide și se organizează un țesut complex cu structură fibroasă; treptat se adaugă noi straturi de mase lipoproteice și se organizează ateromul; administrarea de antiplachetare și antiagregante împiedică agregare și proliferarea musculară netedă

Fumatul prin hipoxie crește permeabilitatea endoteliilor; prin nitriți, cianuri și CO; prin stimulare simpatică de către nicotină; creșterea vîscozității plachetelor;

Sedentarismul.

Stressul declanșează reacții simpatoadrenergice care mobilizează grăsimile din depozite (lipokineză) și inhibă degranularea mastocitelor producătoare de heparină;

Sexul masculin și cel feminin la menopauză (estrogenii au efect favorabil),

Agenti infecțioși ca herpesul și clamidia, reacții imune sau autoimune.

Lipidele și derivații lipidici: lipidele în concentrații mari pot deveni agresive; corpii cetonicî măresc aterogeneza prin dezintegrarea endotelială a arterelor și prin microtraumatismele produse asupra lor;

Colesterolul este constant crescut în ASC; depinde de vîrstă, sex; este în relație directă cu hormonii sexuali, ASC. Un rol important în ASC îl au L.P.

Între ASC arterelor coronare și nivelul plasmatic al HDL este o relație de inversă proporționalitate, explicată prin implicarea HDL în transportul centripet al colesterolului. HDL are efect antiaterogen și prin efect antioxidant și de inhibare a agregării L.P. aterogene.

Glucidele. Bolnavii cu ASC prezintă modificări ale metabolismului glucidic. Alimentația bogată în H.C. crește colesterolul și T.G. ASC este frecventă la obezi și diabetici.

La bolnavii cu ASC s-a constatat creșterea fibrinogenului și a inhibitorului activării plasminogenului- PAI-1; niveluri crescute de homocisteină. Prin deficit de metilen tetrahidrofolat reductaza crește riscul de ASC(o creștere de $5\mu\text{mol/l}$ echivalează cu o creștere a colesterolului de 20mg/dl).

Evoluția și complicațiile ateromului

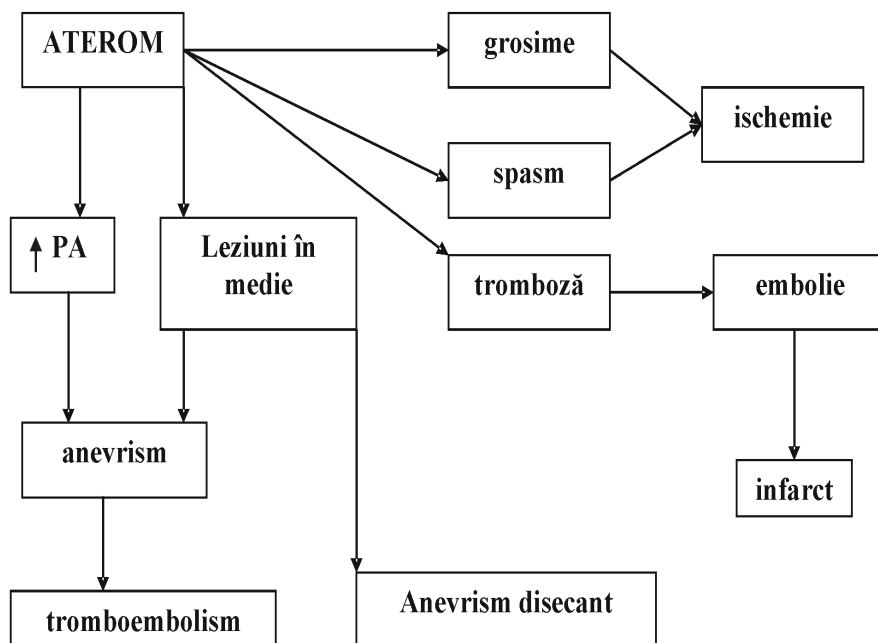


Fig.VI.3. Evoluția ateromului

Prezența plăcii de aterom determină:

- îngustarea lumenului vascular ce poate produce ischemie coronariană sau periferică manifestată prin claudicație intermitentă;
- indurarea peretelui și formarea de trombi de unde se pot produce embolii periferice;
- aneurisme arteriale(lărgire localizată a peretelui) prin creșterea presiunii sau disecant când este afectată și intima;
- un aneurism rupt poate determina șoc hemoragic, tamponadă cardiacă sau insuficiență aortică;
- tromboza la nivelul aneurismului sau embolie în alte teritorii.

VIII. METABOLISMUL GLUCIDIC

Glucidele sau hidrații de carbon (HC) reprezintă principala sursă de energie. Provin în mare parte din sursă exogenă(alimente) și exogenă prin glicogenoliză și gluconeogeneză.

Glicemia reprezintă echilibru dintre aportul, producția și consumul de glucoză. Valorile normale: 80 – 110 mg/dl sau 4,5 – 6,1 mmol/l.

Glucidele se găsesc sub formă de: polizaharide(amidon, glicogen, celuloză, pentozani); dizaharide(zaharoză, maltoză, lactoză); monozaharide(glucoză, fructoză, galactoză, pentoze).

Rolul glucidelor este:

- structural: polizidele se găsesc în peretele ectoplasmatic al bacteriilor și capsulă, iar mucopolizaharidele în țesutul conjunctiv;
- de depozit energetic(amidon și glicogenul).

Forma de absorbție a glucidelor este de monozaharid. Glucoza fiind singura formă circulantă, metabolismul glucidelor se rezumă la metabolismul glucozei.

Absorbția monozaharidelor implică 2 mecanisme: activ - energodependent - contra gradientului de concentrație - specific pentru glucoză și galactoză și de difuzie facilitată - pentru fructoză.

Transportul glucozei se face printr-un transportor “carrier”, dependent de Na^+ . Depozitarea glucidelor se face sub formă de glicogen (ficat, mușchi, mai puțin în creier).

Rolul ficatului în menținerea glicemiei

Ficatul poate produce glucoză în lipsa aportului alimentar sau în condiții patologice, având și rol de depozit a excesului glucidic.

Funcțiile ficatului:

- *glicogenetică*: aprovizionarea sângelui cu glucoză la o concentrație constantă pentru nevoile organismului de 225 g/ zi;
- *glicogenogeneza*: sinteza și depozitarea glicogenului , compensând aportul discontinuu de glucoză;
- *gluconeogeneza*: sinteză endogenă de glucoză din produși neglucidici;
- *glicogenoliză*: degradarea glicogenului și refacerea glucozei.

VIII.1. Reglarea metabolismului H.C.

Autoreglarea fizico-chimică are ca substrat legile osmozei și capacitatea ficatului de a trimite în circulație glucoza necesară.

Reglarea neuro- hormonală

Claude Bernard a demonstrat că SN controlează toate fenomenele enzimatice și hormonale ce asigură glicemia prin: hipotalamus , sistemul nervos autonom și cortex.

Controlul endocrin se realizează prin mecanisme hiperglicemiante și mecanisme hipoglicemiante.

Mecanisme hipoglicemiente

Hormonii sexuali au acțiune slabă, prin feed-back negativ asupra hipofizei, **Epifiza** conține un principiu asemănător insulinei;

Somatostatinul are efect indirect asupra glicemiei; administrat la diabetici scade glicemia prin diminuarea eliberării de glucagon și mai puțin prin creșterea secreției de insulină.

Insulina este un hormon de natură proteică. Celulele β din nivelele Largerhans din pancreas reprezintă locul de sinteză, stocare și eliberare a insulinei.

Sinteza se produce în ribozomi după legile generale ale sintezei proteice dintr-un precursor - proinsulina - sub acțiunea tripsinei sau carbopeptidazei, ce va fi scindată în peptidul C și insulina activă.

Secreția este influențată de: glicemie - sistem feed-back; aa - arginină, leucină, fenilalanină; agenții beta-adrenergici - stimulează secreția de insulină; glucagonul, STH; enterohormonii: enteroglucagon, secretină, pancreozimină, gastrină, scăderea Zn din celulele pancreatice.

Sistemul parasimpatic prin acțiune colinergică stimulează secreția, iar sistemul simpatic o inhibă.

Dinamica secreției de insulină în condiții normale prezintă o curbă cu 2 vâruri: unul rapid, de scurtă durată (insulină activă stocată) și lent ce reprezintă secreția de insulină nou sintetizată.

Transportul se face sub 2 forme: de insulină liberă și insulină "legată" de o proteină. Degradarea are loc rapid, timp de înjumătățire de 7-15' sub acțiunea unei insulinaze în ficat, mușchi, rinichi, placentă.

Structural este o proteină cu G.M. de 6000 formată din 2 lanțuri polipeptidice (A și B) unite prin 2 punți disulfurice (S-S).

Acțiunea insulinei.

Țesutul muscular: crește aportul de glucoză, crește sinteza de glicogen, crește incorporarea de aa, crește sinteza proteică din ribozomi, crește incorporarea K, scade gluconeogeneza din aa și scade catabolismul proteic.

Ficat: crește sinteza proteică, crește sinteza lipidelor, scade AMP ciclic (stimulează lipoliza cu eliberare de A.G), scade cetogeneza, scade glucogeneza și gluconeogeneza, crescând sinteza glicogenului și crește sinteza enzimelor cu rol în utilizarea H.C.

Țesutul adipos: crește aportul de glucoză, crește sinteza de A.G, crește sinteza de glicerol-fosfați, crește depozitarea T.G, crește incorporarea K și activează lipoproteinkinaza.

Acțiunea insulinei asupra metabolismelor

Pe metabolismul glucidic, insulina are efect hipoglicemiant prin: stimularea glicolizei (aerobă, anaerobă), glicogenogenezei; inhibarea glicogenolizei; stimularea gluconeogenezei din lipide și proteine cu eliberare de AG, aa., urmate de scăderea în greutate prin pierderea de grăsimi și mase musculare

Pe metabolismul lipidic, insulina: stimulează lipogeneza pornind de la glucoză și acetat prin activarea lipoproteinlipazei; inhibă lipoliza fiind singurul hormon

antilipolitic. Scade eliberarea de glicocol și acizi grași din țesutul adipos. Lipsa de insulină determină o mare mobilizare de grăsimi din depozite, favorizând încărcarea grasă a ficatului și ateroscleroza. Cetogeneza este stimulată când betaoxidarea acizilor grași are loc printr-un aport energetic scăzut (lipsă de insulină).

Pe metabolismul proteic insulina: crește anabolismul proteic, scade ureogeneza hepatică.

Acțiunea insulinei se exercită prin intermediul receptorului de insulină, aflat pe membranele celulare (mai cunoscuți sunt cei hepatici). RI (receptorul de insulină) este o glicoproteină formată din două subunități alfa și două beta legate prin punți disulfidice. Gena RI este localizată pe cromozomul 19 (unde se află și genele pentru fracțiunea C₃ și pentru receptorii LDL).

Scăderea concentrației în receptori este urmată de scăderea sensibilității tisulare față de hormoni.

Hormono-insensibilitate apare în: obezitate cu hiperinsulinism, îmbătrânire, stări severe de acidoză.

Insulino rezistența este o stare refractară în care insulina are eficacitate mai redusă. Este implicată în diabetul zaharat tip II, obezitate, sindrom Cushing. În aceste situații există defect de glicoreglare la nivelul prerreceptorului, receptorului și post receptorului.

Caracteristicile insulino-rezistenței sunt: glicemie a jeun normală sau crescută; toleranța la glucoză variată, răspuns redus la administrarea de insulină exogenă.

Mecanisme hiperglicemiante

STH este stimulat de hipoglicemie: scade utilizarea periferică a glucozei; crește gliconeogeneza; crește mobilizarea A.G.L din țesutul adipos care intrând în competiție cu glucoza la nivel celular determină hiperglicemie; stimulează secreția pancreatică de glucagon. Toate insuficiențele hipofizare se însoțesc de hipoglicemie datorită absenței frânării efectului insulinic.

Hormonii glucocorticoizi (ACTH) sunt stimulați de stress și hipoglicemie: favorizează depunerea de glicogen în ficat; scad utilizarea periferică a glucozei; stimulează neoglucogeneza hepatică din reziduurile proteice și activează G-6- fosfataza cu eliberarea hepatică de glucoză.

Adrenalina, secretată de MSR și noradrenalina secretată de nervii simpatici postganglionari prin activarea fosforilazei stimulează glicogenoliza hepatică și cresc lipoliza prin mobilizarea A.G.L.

Glucagonul este sintetizat de celulele alfa din pancreas: intensifică glicogenoliza hepatică și neoglucogeneza; crește lipoliza; crește acizii grași plasmatici; acționează numai la nivel hepatic; secreția este stimulată de hipoglicemie, stări de post, aa. ca arginina și lizina. Activată maximal eliberează 1g glucoză pe minut. În inaniție, efort raportul insulină-glucoză este subunitar.

Hormonii tiroidieni cresc glicogenoliza și absorbția intestinală de glucoză.

VIII.2. Hipoglicemia

Hipoglicemia se definește ca scăderea glucozei sub 40 mg%. Glucoza este substratul energetic primar pentru creier. Absența ei determină alterarea funcției, leziune tisulară și deces dacă persistă. Creierul nu poate utiliza A.G.L. ca sursa de energie, explicând în acest fel vulnerabilitatea creierului. Acizii acetoacetic și β hidroxibutiric (cetoacizii) sunt metabolizii cu lanț scurt ai A.G.L., sunt oxidați de creier și pot proteja S.N.C. de lezare în hipoglicemie când sunt în concentrații moderate.

Cetoza fiind un proces lent nu apară S.N.C. de hipoglicemia acută. Este necesară creșterea promptă a producerii de glucoză de către ficat.

Simptomele hipoglicemiei sunt induse prin secreție crescută de epinefrină: transpirație, tremor, tahicardie, anxietate, foame și datorate disfuncției S.N.C.: amețelă, cefalee, vedere cețoasă, acuitate mentală diminuată, pierderea coordonării fine motorii, confuzie, comportament anormal, convulsii, pierderea cunoștinței. În debutul gradat predomină simptomele S.N.C.. La nediabetici simptomele apar la o scădere sub 45 mg/dl.

Cauzele hipoglicemiei

I. Hipoglicemia postprandială (reactivă) din hiperinsulinismul alimentar la cei cu: gastrectomie, gastrojejunostomie, piloroplastie, vagotomie. Hipoglicemia apare după mese datorită: evacuării rapide, absorbției bruște de glucoză și eliberării excesive de insulină. Glucoza scade mai rapid decât insulina și acest decalaj duce la hipoglicemie.

II. Hipoglicemia de post când există un dezechilibru între producția hepatică și utilizarea glucozei în țesuturile periferice.

1. *Producția scăzută de glucoză poate fi de cauze:* hormonale (hipopituitarismul, insuficiență S.R., deficit catecolaminic, hepatice congestia hepatică din I.C.D., HVA severă, ciroză avansată, uremie (furnizare scăzută de substrat, efectul toxinelor uremice, clearance renal scăzut al insulinei și scăderea gluconeogenezei renale); hipotermie (asociată cu alcool); alcoolul; medicamente: propranololul (produce hipoglicemie la subnutriți și diabetici); salicilații; pentamidină, disopiramida produce hiperinsulinism (citoliza celulelor β); insulină; sulfoniluree.

2. *Utilizarea în exces a glucozei* apare în 2 circumstanțe: în prezența hiperinsulinismului; când concentrația insulinei plasmatice este joasă.

VIII.3. Hiperglicemia

Hiperglicemia reprezintă creșteri ale glucozei sanguine la valori de peste 120 mg/100 ml. Se datorează unui defect absolut sau relativ de insulină. *Hiperglicemii tranzitorii* se întâlnesc în stări emoționale, în stressul chirurgical, stări de șoc (prin descărcări de catecolamine și glucocorticoizi).

Diabetul Zaharat

Este o boală caracterizată prin anomalii metabolice și complicații pe termen lung, ce afectează ochii, rinichii, nervii și vasele de sânge. Creșterea glicemiei este

urmarea: scăderii captării și utilizării glucozei, scăderii insulinei, producției hepatice crescută de glucoză, sau unei tulburări metabolice periferice.

Clasificare diabetului zaharat după OMS 1985:

- **Diabetul zaharat clinic**

1. *DZ insulino-dependent- DID (tip 1);*
2. *DZ noninsulino-dependent DNID (tip 2);* cu obezitate, fără obezitate, MODY (maturity onest diabetes of youth).
3. *DZ de malnutriție;*
4. *DZ din: boli pancreatice, endocrine, indus de droguri, prin defecte ale receptorului insulinic, sindroame genetice, cauze diverse.*

- **Scăderea toleranței la glucoză (STG): cu obezitate și fără obezitate.**

- **DZ gestațional**

Creșterea glicemiei se produce prin :

- scădere captării și utilizării glucozei de către țesuturi;
- scăderea insulinei ;
- producția hepatică crescută de glucoză;
- tulburare metabolică periferică indiferent de valorile insulinei.

Diagnosticul de diabet zaharat presupune:

- simptome clinice confirmate prin glicemie a jeun $\geq 140\text{mg/dl}$ sau unei glicemii în cursul zilei $\geq 200\text{mg/dl}$;
- semne discrete sau bolnav asimptomatic când se impune TTGO(test de toleranță la glucoză), diagnostic confirmat prin glicemie bazală peste 120 mg/dl sau glicemie la 2 ore peste 180 mg/dl .

Subtipul MODY, numit și Mason debutează la vârste tinere; dezechilibru glicemic discret ; fără cetoză; nu necesită tratament insulinic, fără evoluție către tipul I și fără relație cu sistemul HLA.

Patogenia D.Z. tip 1

Când apare acest tip de diabet cele mai multe din celulele Beta din pancreas sunt distruse. Procesul este autoimun dar nu se cunosc foarte bine detaliile.

Există o anumită secvență patogenetică: susceptibilitate genetică la boală; factor de mediu inițiază procesul la cei susceptibili. Ex.: infecția virală se crede a fi un mecanism trigger. La gemenii monoziгоți rata de concordanță este sub 50%; răspuns inflamator al pancreasului numit insulită - insulele pancreatice sunt infiltrate de monocite, macrofage și limfocite T activate; Alterarea sau transformarea celulei Beta astfel încât ea nu mai este recunoscută drept self ci este “nonself”; dezvoltarea unui răspuns imun celular în care se dezvoltă Ac.citotoxici și acționează cu mecanisme imune mediate celular. Rezultatul este distrucția celulei β și apariția D.Z.

Genetica

D.Z. tip I are agregare familială dar mecanismul moștenirii este necunoscut d.p.d.v. mendelian. Transmiterea a fost postulată a fi autosomal dominantă, recesivă

sau mixtă. Predispoziția genetică pare a fi permisivă și nu cauzală. Analiza arborelui genealogic arată o prevalență scăzută a transmiterii verticale; șansa unui copil să dezvolte D.Z. tip I când o rudă de gradul I are DZ. este de 5-10%; prezența în aceeași familie de D.Z.tip 1 și 2 pune problema dacă există o predispoziție genetică sau cele două coexistă în aceeași familie; riscul de diabet este de 5 ori mai mare când tatăl are boala.

Una din genele cu susceptibilitate se pare că se află pe cromozomul 6 în virtutea unei puternice asocieri între diabet și anumiți Ag. leucocitari umani codificați de regiunea complexului major de histocompatibilitate (MHC).

Factori de mediu

Cea mai discutată este implicarea virală pentru care pledează: variațiile sezoniere în debutul bolii; episoade premergătoare de oreion, hepatită, mononucleoză, infecțioasă, rubeolă congenitală, infecții cu virusuri Cocksackie; rubeola congenitală este asociată cu D.Z.tip I; gene de citomegalovirus și retrovirus au fost găsite la D.Z. tip I.

Există date care susțin că expunerea la lapte de vacă sau produse predispun sugarul la diabet autoimun. Trigerrul ar fi albumina bovină ce acționează prin mimetism molecular.

Acești factori de mediu pot modifica structura proteinelor din membrana celulelor beta pancreatice și pot deveni antigenice cu generare de anticorpi.

Insulita

Macrofagele și L.T. activate infiltrează insulele pancreatice înainte sau simultan cu dezvoltarea diabetului.

Endocrinopatiile imune sunt asociate cu infiltrarea limfocitară a țesutului afectat. Nu se știe dacă insulita este un fenomen primar sau un epifenomen.

Conversia cel.β în “nonself” și activarea sistemului imun

Sistemul imun mediază distrugerea celulelor β în D.Z. tip.I. Boala este asociată cu alte endocrinopatii imune ca insuficiența S.R. și tiroidită Hashimoto. Transplantul de pancreas de la un geamăn monozigot nedibetic la geamănul dibetic duce la distrugerea rapidă a pancreasului. Mecanismul nu este cunoscut. Se presupune: intervenția unui trigger din mediu care poate acționa pe mai multe căi; ipoteza mimetismului molecular; infecția virală cu eliberarea de citokine ar induce molecule ale regiunii HLA-D în pancreas. Rezultă deci că mecanismul nu se cunoaște dar atacul imun activat este procesul fundamental.

Distrugerea celulei β și dezvoltarea D.Z.

Distrucția imună a celulelor β implică ambele mecanisme - umoral și mediat celular cel mai important.

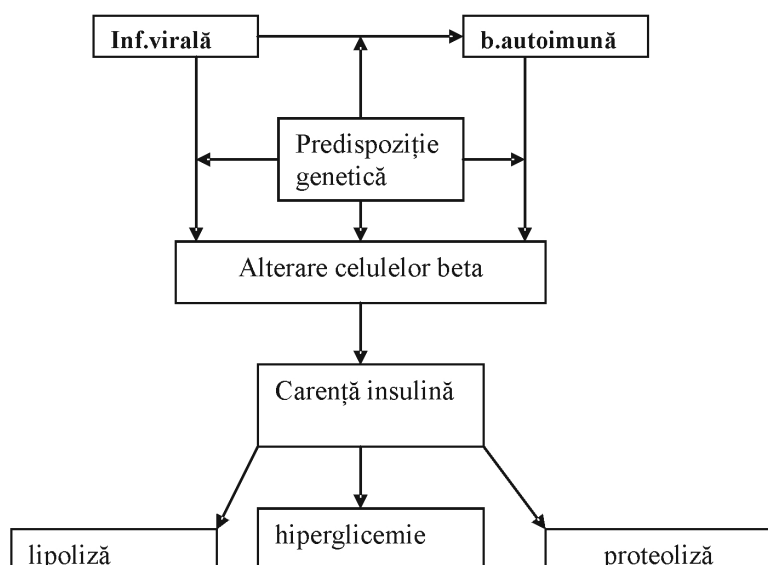


Fig.VIII.1. Mecanismul de producere al DZ.

Patogenia D.Z. tip II

Genetica

Boala se transmite în familie. Se presupune o transmitere autosomal dominantă pentru care pledează faptul că au fost dovedite trei generații de transmitere directe, raportul 1:1 la copii nediabetici când un părinte are boala, 90% din purtătorii au obligator boala, transmiterea directă bărbat-bărbat exclude moștenirea x-linkată.

În D. juvenil de tip adult MODY există o legătură clară cu mutații în genă glucokinazei localizată pe brațul scurt al cromozomului 7.

Influența genetică este mare întrucât rata de concordanță la gemenii monoziagoți cu D.Z.2 atinge 100%; patru zecimi dintre frați și o treime din descendenți dezvoltă toleranța anormală la glucoză sau diabet franc.

Factori majori incriminați în patogenia D.Z.tip II sunt: supraalimentația care determină obezitate și hiperglicemie; acestea determină insulinorezistența și hiperinsulinemie cu scăderea numărului de receptori pentru insulină, suprasolicitarea celulelor Beta la care se adaugă predispoziția genetică.

Fiziopatologie

D.Z.tip II are 2 defecte fiziologice: secreție anormală de insulină: insulinodeficiența și rezistență la acțiunea insulinei în țesuturile țintă.

Masa celulelor Beta este intactă în D.Z.tip II. Populația celulelor α este crescută (explică excesul de glucagon specific stărilor hiperglicemice).

Rezistența la insulină în D.Z. tip II este asociată cu un număr scăzut de receptori insulinici, mai ales postreceptor.

Simptomatologia generală în DZ

Poliuria(3 – 6 l/ 24 ore) este o consecință a diurezei osmotice. la o glicemie peste 180 mg/dl este depășită capacitatea de reabsorbție a tubilor renali proximali și apare glicozurie.

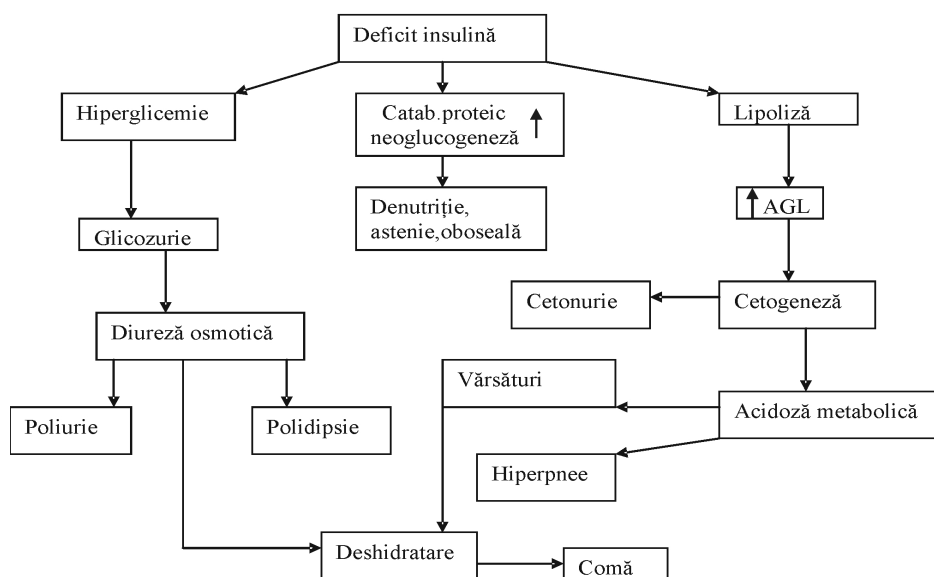
Polidipsia(3 – 6 l/ 24 ore), se datorează deshidratării extracelulare și apoi globală cu sete permanentă ce va ceda la scăderea glucidelor;

Polifagia este consecința deficitului celular de glucoză;

Scăderea ponderală se datorează pierderilor mari de apă, catabolismului azotat crescut, lipolizei exagerate; este specifică DZ tip 1.

Pruritul apare la organele genitale și tegumentar; se datorează infecțiilor micotice la bolnavii cu hiperglicemie (glucoză crescută în lichidul interstițial);

Roseață discretă a pomeților- **rubeozis diabetică**- expresie a angiopatiei diabetice.



Complicațiile acute ale DZ

Acidocetoza diabetică

Corpii cetonici sunt acidul acetoacetic, β hidroxibutiric și acetona. Formarea lor are loc din AGL prin β oxidare până la acetil CoA la nivel mitocondrial în ficat: perechi de acetil CoA se unesc formând acidul acetoacetic; o cantitate mare din acidul acetic este apoi convertit la acid β hidroxibutiric și mai puțin la acetona.

În lipsa glucozei, fiindcă acești acizi sunt hidrosolubili și pentru că străbat bariera hematoencefalică sunt utilizați de celula nervoasă în scop energetic.

Concentrația sanguină normală este sub 1 mg/dl și cea urinară 1-10 mg/24 ore. Creșterea lor determină acidocetoza și apare în: inanție (2-3 zile); denutriție (vărsături); dietă bogată în grăsimi; D.Z. sever (deficit de insulină); diabet renal sever (sau intoxicația cu florizine); boala lui Von Gierke (imposibilitatea mobilizării glucozei din depozite); hipertiroidism; acromegalie.

Fiziopatologia acidocetozei diabetice

D.Z. cu deficit absolut sau relativ de insulină duce în anumite situații (stres, infecție) la secreția de hormoni ce determină pentru asigurarea necesarului de glucoză la creier: hiperglicemie, neoglucogeneză, catabolism lipido-proteic și corpi cetonici crescuți.

Cetogeneza apare prin creșterea lipolizei și utilizarea de către țesuturi a AGL prin glucagon și adrenalină. Eliberarea AGL este influențată de deficitul insulinic. Oxidarea exagerată este inițiată de glucagon.

Starea cetoică debutează cu producție hepatică de cetoze urmată de scăderea utilizării lor periferice.

Hiperglicemia crește osmolaritatea lichidului extra celular → deshidratare celulară. Prin poliurie și glicozurie se pierde apă prin urină rezultând o deshidratare mixtă. Se pierd apă și electroliți (diureză osmotică) prin urină și vărsături.

Cetonemia poate ajunge la 20 mEq/l și cetonuria 20-60 g/24 ore. Este prezent mirosul de acetonă. Nivelul crescut al ionilor de H^+ stimulează centrul respirator și apare respirația Kussmaul.

Paraclinic: glicozurie cu acetonă, albuminurie, cilindrurie, hiperglicemie; RA scăzută; pH scăzut; hiperosmolaritate; hiperK, apoi hipoK și hipoNa; ureea crescută; poliglobulie, leucocitoză, Hc crescut.

Alte complicații acute sunt: coma hiperosmolară; coma hiperlactacidemică; coma hipoglicemică apare mai mult ca o complicație a tratamentului cu insulină. Se manifestă când glicemia scade sub 50 mg/ dl.

Complicațiile cronice ale diabetului zaharat

Modificările apărute în cursul evoluției DZ depind de: gradul, durata dezechilibrului metabolic și zestre genetică a individului.

Bazele fiziopatologice ale complicațiilor cronice în DZ

Menținerea unei glicemii normale previne sau întârzie apariția complicațiilor cronice în DZ. Hiperglicemia determină o serie de modificări metabolice dintre care cele mai importante sunt:

1. Glicozilarea neenzimatică un proces de atașare a glucozei la grupările amino ale proteinelor, fără o mediere enzimatică, proces denumit glicare cu formare de produși de glicozilare avansată **AGE** – advanced glycosylation endproducts, cu proprietăți potențial patogene pentru proteine ca: albumina, colagenul, elastina, proteinele cristalinelor, și ale tecii de mielină, Hb.

2. „Activarea căii poliol”

Creșterea glicemiei peste valorile normale nu este urmată de creșterea glicolizei și a ciclului Krebs. Drept urmare vor fi folosite căi insulino independente de metabolizare a glucozei. Prima cale utilizată este calea poliol formată din doi alcooli

polihidrici: sorbitol și fructoză. Formarea celor doi alcooli este mediată de două enzime: aldoozoreductaza și sorbitol-dehidrogenaza. Calea “poliol” este activă în țesuturile care conțin cele două enzime: cristalini, teaca nervoasă, teaca Schwann, peretele arterelor mari.

Complicații ale DZ atribuite căii polioli: cataracta; neuropatia; alterări vasculare ce duc la ASC, retinopatie.

3.Stresul oxidativ. Peroxidarea lipidică are rol în inducerea leziunilor macrovasculare din DZ și ASC. După 10 – 15 ani de evoluție apar modificări morfologice la nivelul membranei bazale a vaselor mici(microangiopatie), arterelor(ASC), rinichi(nefropatie), retină(retinopatie), nervi(neuropatie), alte organe și țesuturi.

Microangiopatia diabetică se manifestă la nivelul capilarelor din: tegumente, mușchi scheletici, glomeruli renali, capsula Bowman, nervi periferici, retină și placenta. Responsabilă de aceste modificări este hiperglicemia prin generarea de AGE și radicali liberi de oxigen.

Ateroscleroza se manifestă la orice tip de DZ și indiferent de vârsta de debut.

Modificările biochimice responsabile de ponderea crescută a ASC în DZ: hiperlipemia-scade HDL și crește LDL; scăderea aderenței celulei endoteliale; scade formarea de NO endotelial; glicozilarea LDL, crește glicozilarea collagenului subintimal; crește agregarea și adezivitatea plachetară.

Nefropatia diabetică se datorează microangiopatiei, AGE și radicalilor liberi de oxigen. Se manifestă prin glomeruloscleroză difuză sau nodulară, leziuni exudative(proteinurie); arterioloscleroză, nefroscleriză(HTA), PNF și papilită necrotică.

Complicațiile oculare apar cel mai frecvent prin activarea căii “poliol”. Tulburările de vedere apar prin: retinopatie secundară modificărilor proliferative, nonproliferative, microanevrisme, pierderii pericitelor pericapilare; cataractă sau/ și glaucom, hemoragii în corpul vitros cu orbire.

Neuropatia diabetică afectează inervația senzitivă și motorie periferică. Sunt afectate: celulele Schwann prin acumulare de sorbitol; mielina prin glicare(degenerare); axonul – microangiopatie vasa- nervorum; inervația organelor pelvine cu impotență sexuală, tulburări de dinamică vezicală și intestinală; hemoragii sau infarct cerebral.

Infecțiile prin scăderea capacității de apărare specifică și nespecifică, cu infecții cutanate și mucoase, urinare, TBC.

Paradontopatia apare frecvent la diabetici putând duce la edentație.

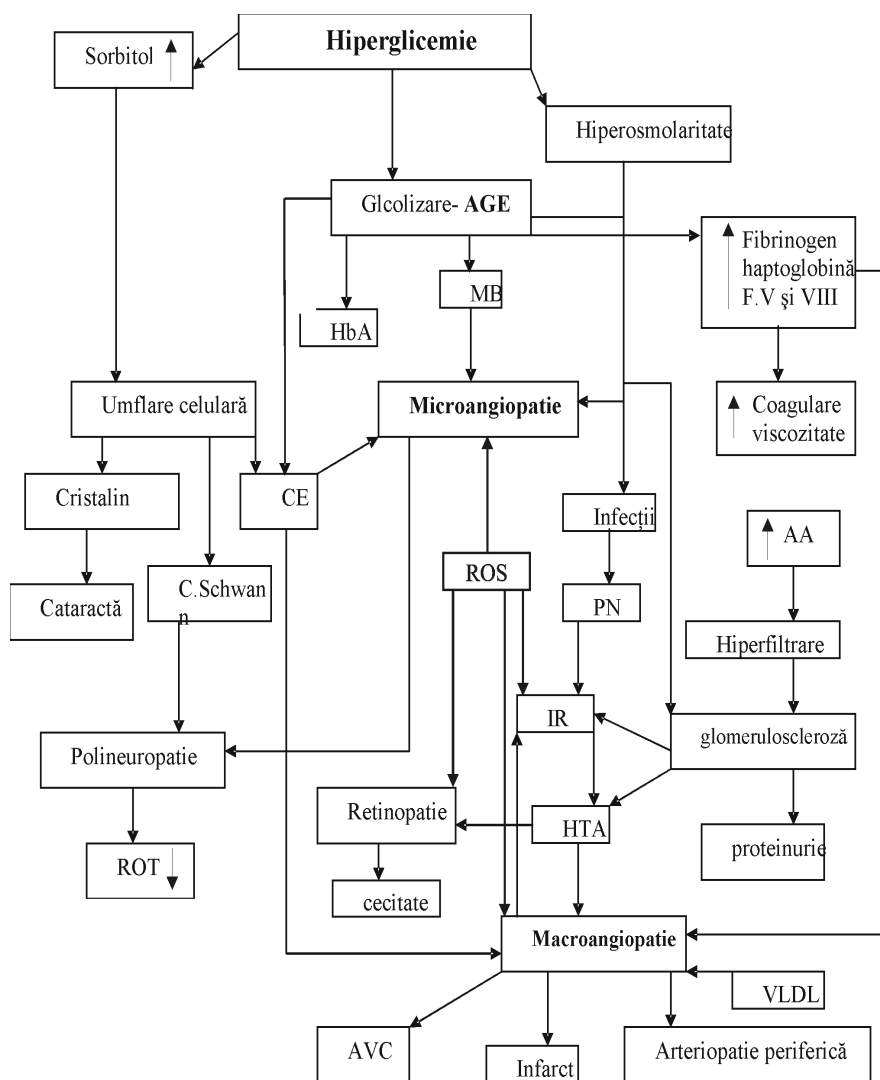


Fig.VIII.2. Complicațiile diabetului

IX. ECHILIBRUL ACIDO-BAZIC

Menținerea acestui echilibru numit și status acido-bazic este una din funcțiile importante ale organismului. Este dependent de nivelul ionilor de H^+ și a CO_2 din sânge.

Considerații fiziologice

Cel mai bine reglat ion în lichidul extracelular LEC este ionul de hidrogen cu o concentrație medie de 40 nEq/l, suficientă pentru menținerea funcției celulare normale. Modificarea concentrației de H are repercursiuni asupra metabolismului celular, cât și asupra distribuției altor ioni ca Na și K între LEC și LIC(lichid intracelular). Concentrația H^+ este determinată de calitatea și cantitatea acizilor și bazelor, echilibrul lor numindu-se echilibru acido bazic. O parte din H provin din alimentație, dar cei mai mulți provin din metabolismul glucidic, a acizilor grași și a aminoacizilor.

Teoria protonică a lui Bronsted și Lowry definește acidul ca o substanță capabilă să cedeze H^+ și bază o substanță capabilă să primească H^+ .

Într-un metabolism normal acizii sunt produși în permanență. Există acizi volatili și acizi nonvolatili. Acizii volatili sunt cei care se pot transforma în gaz, formă sub care se pot excreta. Singurul acid volatil al organismului este H_2CO_3 , produs prin hidratarea CO_2 în fluidele organismului. Un adult produce 200 ml CO_2 / min respectiv 288 l/ zi, din metabolism. Excreția lui se face pe cale respiratorie prin creșterea frecvenței și amplitudinii respiratorii.

Acizii nonvolatili sunt acizii excretați renal, toți acizii LEC cu excepția acidului carbonic(ac. sulfuric, fosforic, cetoacizii, acid lactic, e.t.c, proveniți din: arderea incompletă a hidraților de carbon, grăsimilor, din metabolismul compușilor organici cu fosfor și din metabolismul nucleoproteinelor care produc ac. uric.

PH-ul măsoară aciditatea sau alcalinitatea unei soluții, fiind logaritmul din inversul concentrației ionilor de hidrogen. Concentrația ionilor de H^+ variază într-un interval de 7,35-7,45 în lichidele extracelulare și 6,9 în cele intracelulare. Menținerea constantă a ionilor de H este realizată de :

I. Mecanisme fizico-chimice reprezentate de sistemele tampon.

II. Mecanisme biologice reprezentate de

- aparatul respirator prin plămâni;
- aparatul excretor.

I. Sistemul tampon este o substanță care prin capacitatea de a lega reversibil H^+ se opune variațiilor pH-ului LEC. prin legarea reversibilă a H^+ , respectiv o asociație între un acid slab (puțin dissociabil) și sarea acelui acid cu o bază puternică și reprezintă o primă linie de apărare atunci când intervin condiții ce pot modifica concentrația ionilor de H^+ . Cele mai frecvente săruri sunt cele de Na în LEC și de K în LIC.

Procesul de tamponare constă în înlocuirea unui acid puternic de către unul slab. Cele mai cunoscute sisteme tampon sunt:

1. Sistemul acid carbonic-bicarbonat($H_2CO_3/NaHCO_3$)

Întrucât majoritatea acizilor anorganici și organici produși în procesele metabolice sunt mai tari decât acidul carbonic, intervine componenta bazică a sistemului

prin reacția $\text{HCl} + \text{NaHCO}_3 \rightarrow \text{H}_2\text{CO}_3 + \text{NaCl}$. H_2CO_3 rezultat se descompune ușor în H_2O și CO_2 care se elimină prin plămâni. Deci, prin tamponare bicarbonatul transformă acidul tare într-o sare neutră, iar din acidul carbonic care disociază ușor se elimină CO_2 .

La un pH de 7,4 raportul $\text{NaHCO}_3/\text{H}_2\text{CO}_3$ trebuie să fie de 20/1.

2. Sistemul tampon al fosfaților este format din:

- fosfat monohidrogenat Na_2HPO_4 , K_2HPO_4 ;
- fosfat dehidrogenat NaH_2PO_4 sau KH_2PO_4 ca și componentă acidă;

Acest sistem operează foarte bine în mediile intracelulare. Fosfatul este utilizat pentru acidifierea urinei prin combinarea NaH_2PO_4 (acid slab) cu un acid puternic ca HCl .

3. Sistemul tampon al hemoglobinei (Hb). Hb intră în componența a 2 sisteme:

- Hb acidă (HHb) - hemoglobinat de K (KHb)
- oxiHb acidă (HHbO₂) - oxihemoglobinat de K(NHbO₂)

4. Sistemul tampon al proteinelor: proteină acidă/proteinat de Na.

II. Mecanismele biologice

1. Rolul eritrocitelor și al plămânului.

În fiecare minut se elimină 200 ml CO_2 prin plămân. Transportul CO_2 prin sânge se face: într-o formă dizolvată în H_2CO_3 , o formă combinată cu proteinele (Hb) și sub formă de bicarbonați de Na și K.

Eritrocitele au importanță capitală în acest transport datorită conținutului în anhidrază carbonică (AC), ce catalizează reversibil reacția de formare a acidului carbonic din H_2O și CO_2 și o accelerează de peste 100 ori.

În țesuturi pCO_2 este de 46 mm Hg și reacția este deplasată spre formarea de acid carbonic iar în plămân fiind de 40 mmHg este deviată spre eliberare de CO_2 , gaz ce va difuza în alveole.

Plămânul are un rol foarte important în echilibrul acido bazic prin capacitatea de a elimina CO_2 în exces. Surplusul de acid carbonic este un stimul puternic al ventilației (influențată și de acidoza determinată de acizii nevolatili). Aparatul respirator răspunde rapid la stressul acido bazic, normalizând pH în minute. Creșterea de 2 ori a ventilației crește pH cu 0,23 unități. O scădere a ventilației de 4 ori scade pH cu 0,4 unități.

2. Rolul rinichiului este de retenție a bicarbonaților și excreție a ionilor de H^+ proveniți din acizii nevolatili: aminoacizii sulfurați ce produc acid sulfuric, fosfolipidele și fosfoproteinele ce formează acidul fosforic și nucleoproteinele ce dau naștere la acid uric.

Din metabolizarea a 100g proteine rezultă 60 mEq ioni de H^+ nevolatili transportați ca sulfați sau fosfați.

Reglarea eliminărilor renale ale H^+ se face prin :

- secreție de H^+ în tubul proximal (schimbător Na - proton);
- acidifierea urinei prin sisteme tampon de fosfați;

- producția de amoniac;
- reabsorbție de bicarbonați.

Mecanismul central este formarea acidului carbonic ce disociază eliberând bicarbonat (va fi reabsorbit în sânge) și ion de H^+ ce va fi transferat amoniacului NH_3 (eliminat ca sare de amoniu) sau unei molecule de fosfat bibazic (eliminat ca fosfat monobazic). Zilnic sunt necesari 4000 mmoli de bicarbonat pentru neutralizare.

Urina excretată are un pH slab acid (4,8-7,4). Modificările pH-ului lichidian al organismului duc la răspunsuri reglatorii din partea rinichilor astfel :

- acidoza stimulează secreția renală de H^+ ;
- producția de amoniac crește astfel încât mai mulți protoni sunt excretați ca amoniu generând bicarbonat nou;
- alcaloza inhibă secreția normală de protoni și scade reabsorbția și generarea de bicarbonat.

Evaluarea echilibrului acido-bazic

Clasificarea tulburărilor echilibrului acido-bazic se bazează pe măsurători ale schimburilor în sistemul bicarbonat - acid carbonic. Relația între elementele componente este descrisă de ecuația Henderson – Hasselbach.

Acidoza este tulburarea care tinde să adauge acid sau să îndepărteze baze; creșterea concentrației H^+ peste normal sau scăderea HCO_3 sub normal scade Ph-ul sub 7,35. Sursa de creștere sau alterarea raportului acid carbonic/bicarbonat poate fi respiratorie(gazoasă) sau metabolică(nonrespiratorie sau nonvolatilă).

Acidemia este o stare de acidifiere a sângelui prin scăderea pH sub 7,35. Procesul fiziologic cauzator al acidemiei se numește acidoză.

Alcaloza este tulburarea care îndepărtează acid sau adaugă baze; scăderea concentrației H^+ în lichidele organismului și o creștere a pH ului peste 7,45; sursa de scădere a H^+ este fie hiperventilația(cresc eliminările de CO_2), fie excesul metabolic al bicarbonatului.

Alcalemia este starea de alcalinizare a sângelui exprimată prin pH peste 7,45; procesul fiziologic cauzator al alcalemiei se numește alcaloză.

IX.1. Acidozele metabolice

Mecanisme responsabile de producerea acidozelor metabolice:

- creșterea producției de acizi nevolatili;
- scăderea excreției renale de acizi;
- pierderea de substanțe alcaline pe cale renală sau digestivă;
- pH sub 7,35 și bicarbonat sub 22mEq/l.

Cauze de A.M.

1. *Scăderea excreției de H^+* : uremie, acidoză tubulară renală distală, I.S.R. (hipoaldosteronism).
2. *Creșterea producției de H^+ prin:*
 - ingestie de acizi potențiali: clorură de amoniu, arginină – hidroclohid, metionină; hiperalimentare; salicitați, metanol, etilenglicol, paraldehydă.

- anomalii metabolice din acidoza lactică (prin hipoxie tisulară și toxine) și acidocetoză diabetică, alcoolică, post prelungit.

3. Pierderi de bicarbonat

- gastrointestinal: diaree, vărsături, fistule, ureterosigmoidostomie, colestiramina.
- renale: acidoză renală tubulară proximală; I.R.; hiperparatiroidism primar; inhibitori de anhidrază carbonică.

Acidocetoză diabetică se produce prin creșterea producției de acizi organici.

Clinic: hiperglicemie, acidoză, deshidratare hipertona, deficit de K și fosfați. Glicemia crescută scoate apa din celule. La nivel renal produce diureză osmotică cu pierderea de săruri hipotone și K urmată de creșterea osmolarității extracelulare ce va stimula setea.

Deficitul de insulină mobilizează acizii grași din țesutul adipos care în ficat vor fi transformați în cetoacizi: acidul beta-hidroxibutiric (7 mmol/min.), acidul aceto-acetic.

La rata mare de producție a acizilor sunt depășite sistemele tampon și sunt eliminați renal → acidemie severă (va crește K seric chiar dacă capacitatea de K al organismului este redus).

Acidoza lactică

În condiții bazale lactatul produs de eritrocite, piele, intestin și mușchi este consumat de ficat și rinichi. În condiții de hipooxygenare orice țesut poate genera lactat.

Acidoza lactică apare în condiții de: hipoxie tisulară: șoc, septicemie, infarct, hemoragie; boli pulmonare; anemii severe (transportul de O_2); convulsii - disproporție între ofertă și cerere; insuficiență hepatică; D.Zaharat - deficitul de insulină inhibă oxidarea piruvatului; leucemie, limfom, tumori solide; intoxicații cu metanol, etanol, etilen, glicol, salicilați, fenformina; deficite enzimatic de glucozo 6 - fosfatază, fructoza 1,6 - difosfataza, piruvat carboxilaza.

Alte cetoacidoze fiziologice apar în post prelungit, regim hipoglucidic, regim hiperlipidic, efort, nou născut și patologică: alcoolism asociat cu inaniție, vărsături incoercibile, infecții severe, hipertiroidism, stress fizic, hipoglicemie, glicogenoze.

IX.2. Alcaloze metabolice

Alcaloze metabolice se caracterizează prin creșterea bicarbonatului plasmatic până la valori de 50 mEq/l.

Cauze:

1. Producție digestivă crescută de bicarbonat. În vomă sau drenajul gastric, alcaloza este inițiată de pierderea de HCl și NaCl. În procesul de refacere a HCl, bicarbonatul este returnat în sânge astfel că în urină și tubul distal ajung cantități mari de bicarbonat.

2. Producție renală crescută de HCO_3

Reabsorbția renală crescută de HCO_3 în :

- creșterea pCO_2 hiperbazemia compensatoare din acidoza respiratorie;

- *deficitul de K*: efortul de reabsorbție a K se face eliminând H^+ și producând cantități egale de HCO_3^- ;
- *hipovolemia* stimulează reabsorbția de Na și absorbția de Cl și HCO_3^- ;
- *excesul de mineralocorticoizi*:
- *tratament cu diuretice*: furosemid, acid etacrinic care interferează cu reabsorbția NaCl în porțiunea ascendentă a ansei Henle și prima porțiune a tubului distal și produc alcaloza hipoK.
- *pierderi de sare* la bolnavi cu defect în reabsorbția proximală a Na scăderea Na → hipovolemie → aldosteron;
- *aport excesiv de alcaline*;
- *administrare i.v. de $NaHCO_3$ sau alt anion ca lactatul, citratul de Na care produc cantități echivalente de $NaHCO_3$* ;
- *administrare orală*: administrarea în ulcer de alcaline care la un regim lactat → sindrom lapte-alcalin.

Mecanisme compensatorii

1. Sisteme tampon tisulare: proteine și fosfați.
2. Hipoventilația alveolară prin mecanism central (scăderea H inhibă respirația).
3. Rinichiul - normal reabsoarbe cc 25 mEq $NaCO_3$ /l de filtrat glomerular. Crește proporțional cu gradul alcalozei.

Clinic: tulburări neuropsihice: anxietate, obnubilare, apatie, stupor, mioclonii, convulsii, tendință la tetanie când Ca este limitat, modificări Ekg- QT prelungit (prin hipoK), undă U, aritmii, creșterea excitabilității neuromusculare.

IX.3. Acidoza respiratorie

Este consecința hipoventilației cu acumulare de CO_2 în sânge (peste 45 mmHg) și țesuturi și scăderea $pH \leq 7,35$.

În mod normal eliminarea pulmonară a CO_2 variază direct cu pCO_2 și ritmul ventilației (creșterea $paCO_2$ cu 1,5 mmHg poate dubla ventilația).

Creșterile mari de CO_2 inhibă centrul bulbar, și controlul respirator este preluat de chemoreceptorii aortici și carotidieni.

Cauze:

- afecțiuni cu hipoventilație alveolară;
- boli pulmonare: BPOC, boli restrictive;
- afecțiuni ale cutiei toracice: obezitate, spondilită, cifoscolioză;
- alterarea mecanismului central: hipoventilație primară - S. Pickwick; narcolepsie; supradozaj de narcotice, barbiturice, tranchilizante; anes-tezice, encefalită, poliomieliță bulbară, TCC;
- alterarea conducerii nervoase în: nevrite periferice, tetanos, miastenia gravis, miotonia atropinică, tetraplegie și paraplegie, tulburări ale diafragmului.

IX.4. Alcaloza respiratorie

Caracteristici: scăderea $p\text{CO}_2 < 35 \text{ mmHg}$; creșterea $\text{pH} > 7,45$.

Cauze:

1. Hipoxia

- acută: pneumonie, astm, E.P.A. (edem pulmonar acut),
- cronică: fibroză, boli cardiace cianogene, altitudine.

2. Stimularea centrilor respiratori în anxietate, febră, intoxicații cu salicilați, afecțiuni cerebrale,

3. Alte cauze. efort fizic, stări septice cu gram negativi; ciroză hepatică, sarcină, ventilație mecanică excesivă.

În faza acută compensarea se face prin sisteme tampon celulare și plasmatică care eliberează H^+ , Cl iese din eritrocit în schimbul HCO_3 . În forma cronică creșterea bicarbonatului este rezultatul scăderii excreției de H^+ , NH_4 și a acidității titrabilă.

Clinic apar manifestări legate de alcalemie, depleție de K și Ca ca: manifestări nervoase: cefalee, astenie, anxietate, greață, obnubilare, → comă; parestezii, spasme carpopedale, cardio-vascular: precordialgii, dispnee, aplatizarea undei T, subdenivelare S-T.

Tulburări mixte

Acidoza metabolică și acidoza respiratorie: $\uparrow \text{PaCO}_2$; $\downarrow \text{HCO}_3$; $\text{pH} \downarrow$

Acidoza metabolică și alcaloza respiratorie

Alcaloza metabolică și alcaloza respiratorie în:

Acidoza și alcaloza metabolică în: voma suprapusă pe cetoacidoza diabetică, alcoolică sau pe acidoza din IR.C sau I.R.A.

X. METABOLISMUL HIDRO – ELECTROLITIC

Orice activitate metabolică implică prezența electroliților în anumite concentrații. După încărcătura electrică sunt cationi: Na, K, Ca, Mg și anioni ca: Cl, HCO₃, PO₄ H, proteine, acizi organici.

Trecerea lor prin membranele celulare se face prin difuzie simplă sau difuzie facilitată prin proteine membranare. Proteinele transportoare sunt proteine carrier care se leagă de substanța transportată și proteine canal care formează poli hidrofili ce străbat membrana. Transportul este influențat de gradientul electrochimic care sumează gradientul de concentrație și gradientul electric.

Substanțe nedifuzabile din sectorul intracelular sunt: săruri de K, Mg, sulfați, fosfați, radicali organici.

Deci, circulația apei depinde de concentrația sectorului extracelular în substanțe nedifuzabile (presiunea osmotică) realizată în special de sărurile de Na, care în concentrație mare determină ieșirea apei din celulă. Extracelular, predomină NaCl și proteinele care determină un plus de 2 mosmoli/l în favoarea plasmiei.

Menținerea echilibrului între volumul și compoziția lichidelor din organism are la bază menținerea unui echilibru între sectoarele intra și extracelulare a: apei, Na, K, Ca, HPO₄, HCO₃, proteine, etc.

În cadrul sectoarelor hidrice, suma cationilor este egală cu suma anionilor conferind electroneutralitate organismului. Metabolismul Na și apei sunt strâns legate. Încărcarea sau deficitul lui duce la modificări ale volumului sanguin central.

X.1. Reglarea circulației hidrosaline

Reglarea aportului hidrosalin

Aportul zilnic este de 2500 – 2700 ml și este controlat prin senzația de sete. Centrul setei se află în hipotalamus. Senzația de sete apare la creșterea osmolarității plasmatice cu 2%, sete hiperosmolară și la scăderea izoosmotică a volumului circulant cu 10%, sete hipovolemică.

Stimulii care declanșează setea(hiperosmolaritate și hipovolemie) stimulează și secreția de ADH. Stimularea electrică a centrului setei determină polidipsie. Absența senzației de sete duce la deshidratare hipertona. Gradul hipovolemiei care determină sete este mai pronunțat decât cel care stimulează eliberarea de ADH.

Senzația de sete poate fi normală, adecvată și patologică în hiperreninemie, psihogenă, hipoK, hipercalcemie, redusă sau absentă în leziuni hipotalamice, hiper Na esențială, β blocante, haloperidol, salazopirină.

Osmolaritatea plasmatică normală: 280 – 300 mOsm/kg; pragul osmotic pentru secreția de ADH: 280 mOsm/Kg; pragul osmotic pentru senzația de sete: 295 mOsm/kg. Scăderea osmolarității sub 250 mOsm/kg inhibă secreția de ADH și se produce diluarea urinei. Osmolaritatea de peste 295 mOsm/kg determină senzația de sete.

În producerea setei hipovolemice intervine și sistemul R – A – A activat de hipovolemie.

Reglarea eliminărilor hidrosaline

Eliminarea hidrosalină se realizează pe cale: renală, cutanată, pulmonară, digestivă. Eliminările renale: din Na filtrat 65 % se absoarbe în tubul contort proximal; 25 % în ansa Henle; 10 % în tubul distal ; 1 % în tubul colector. Mai puțin de 1 % din sodiul filtrat este eliminat în urina finală.

Menținerea în limite normale a volumului circulant și a osmolarității plasmatice presupune intervenția mai multor factori:

- *aldosteronul,*
- *sistemul renină – angiotensină,*
- *ADH(Hormonul antidiuretic),*
- *atriopeptinul sau factor natiuretic atrial,*
- *filtrarea glomerulară,*
- *expansiunea volumului extracelular,*
- *parathormonul (PTH),*
- *hormonii tiroidieni,*
- *forțele de la nivelul capilarelor peritubulare,*
- *diureticele.*

X.2. Patologia Na-ului(sodiu)

Na(sodiu),este principalul cation al organismului. Natremia normală este 138 – 146 mmol/l(142 mEq/l), aportul zilnic este de 6-10 g/zi și depinde de balanța dintre aport și excreție renală.

Hiponatremia

Indică faptul că lichidele organismului sunt diluate printr-un exces de apă raportat la solviții totali.

Clasificarea fiziopatologică a hipoNa

I. Hiponatremie cu hipoosmolalitate plasmatică

A. Cu sodiu total scăzut

1. Pierderi renale de sodiu după:

- *abuz de diuretice:* diuretice de ansă (furosemid, acid etacrinic, bumetamid), tiazidicele inhibă reabsorbția sodiului în tubul contort distal
- *tulburări endocrine* cu excreție anormală de Na. Boala Addison cu deficit de mineralocorticoizi și glucocorticoizi induce scăderea reabsorbției tubulare a Na și excreție crescută a lui. Se asociază cu creșterea K și Na urinar;
- *nefrite cu pierdere de sare;*
- *diureză osmotică* (glucoză, manitol).

2. Pierderi extrarenale de Na: vărsături(stenoză pilorică); diaree prelungită; pancreatită acută; arsuri; prin tegumente : transpirație intensă (hipotonă).

B. Cu Na total normal , apă totală crescută, edeme absente: *mixedem* (nivelul plasmatic al ADH este crescut); *polidipsia primară psihogenă* : 10 – 15 l/zi; *medicamente care stimulează:* secreția de ADH(clorpropamida, vincristina, ciclofos-

famida, carbamazepina); potențează efectul tubular al ADH: clorpropamida, indometacin, biguanide; *secreția inadecvată de ADH*;

C. **Cu Na total crescut (edeme):** în insuficiența cardiacă, ciroza hepatică, sindrom nefrotic. În aceste boli mecanismul comun este: scăderea volumului circulant, creșterea secreției de ADH, creșterea reabsorbției de Na și apă în tubul contort proximal.

II. Hiponatremie fără hipoosmolaritate plasmatică

- **cu osmolaritate plasmatică normală:** pseudohiponatremia din hiperlipemie și hiperproteinemie.
- **cu osmolaritate plasmatică crescută:** hiperglicemia, administrarea de manitol și maltoză 10 %. Se creează un gradient osmototic cu glucoză sau manitol și trecerea apei în sectorul extracelular. Na plasmatic scade cu 1,6 mmol /l la fiecare creștere cu 1 g/l a glucozei plasmatice.

Deteriorarea bruscă a funcției sistemului nervos central suspicionează o hiponatremie. Simptomatologia hiponatremiei: tahicardie, hTA, colaps ortostatic, hiperhidratarea celulară; simptome: astenie, apatie, tulburări de conștiință, cefalee, vărsături, crampe musculare; semne: scăderea ROT, hipotermie, respirație Cheyne-Stokes, convulsii; paraclinic: hipostenurie, hematocrit și uree crescute.

Hipernatremia

Hipernatremia se datorează unui deficit al apei în organism raportat la conținutul de solvenți și sodiu (peste 150 mmol/l).

HiperNa severă apare la cei care nu pot răspunde la sete prin ingestie de apă, la copii, retardați mental, sau cei cu tulburări ale mecanismelor setei.

Tonicitatea extracelulară determină migrarea apei din celule astfel că manifestările clinice sunt atribuite deshidratării intracelulare mai ales a S.N.C. Celulele creierului se adaptează prin acumularea de solviți intracelulari ca aa. și K încât la o creștere rapidă a hiperosmolarității se poate produce o creștere în volum a celulelor cu deteriorarea funcției S.N.C.

Patogeneza HiperNa

A. Datorită pierderii de apă;

1. *extrarenal*: piele (febră); plămân(hiperventilație);
2. *renal*: diabet insipid central (diureză osmotică) sau nefrogen.
3. *disfuncții ale hipotalamusului*(craniofaringiom, histiocitoză, hidrocefalia); tulburări idiopatice ca hiper Na esențiale sau tumori, granuloame sau A.V.C.

B. Asociate cu deficite de Na și pierderi de apă.

1. *Extrarenale*: transpirația este hipotonă, apare hiper Na când nu se pot consuma lichide.
2. *Renale*: diureza osmotică (glicozurie, uree); diureza prin uree atunci când nutriția este bogată în proteine; A.V.C, post operator.

C. Datorită acumulării de Na

a) *Aport excesiv de Na*; substituirea accidentală a zahărului cu sare la sugari; administrarea excesivă de soluții hipertone la comatoși.

b) *Hiperfuncție a glandei CSR*: hiperaldosterism; sindrom Cushing.

Clinic: HiperNa prezintă manifestări ale S.N.C. la fel ca în hiperglicemie; determinate de deshidratarea celulei nervoase; iritabilitate neuro- musculară, contracții, convulsii, obnubilarea , stuporul și coma.

În caz de deficite combinate (transpirații și diureză osmotică) predomină simptomele depleției volumice.

X.3. Patologia potasiului (K)

Potasiul este principalul cation intracelular. Aportul obișnuit de K este de 50 - 150 mmoli/zi; majoritatea este excretat prin urină 80%, fecale (20%) și transpirație 5 mmoli/zi; excesul este excretat rapid; răspunsul renal la depleția de K este mai dificil

Rolul K

- determinant major al volumului celular și osmolarității lichidelor din organism;
- cofactor în multe procese biologice;
- K extracelular influențează funcția neuromusculară;
- raportul K intracelular/extracelular este principalul determinant al potențialului de membrană în țesuturile excitabile; variațiile mici ale K extracelular și variațiile mari ale K intracelular influențează raportul.

HipoK indică întotdeauna și o scădere a K intracelular (carența) cu repercursiuni pe metabolismul celular (miocard).

Evaluarea potasemiei se face în corelație cu pH sanguin. Potasemie normală în acidoză sugerează un deficit celular de K prin transmineralizare.

Variația pH cu 0,1 duce la variația în sens contrar a K cu 0,4 – 0,5 mmol/l.

Relația K celular și plasmatic este influențată de echilibrul acido-bazic și hormoni. Acidoza crește K plasmatic. Alcaloza favorizează trecerea K în celule.

Hipokalemia

Kaliuria > 30 mmol/24 ore sugerează pierderi renale; K < 20 mmol pierderi digestive sau trecere rapidă din sectorul extracelular în cel intracelular.

Cauze ale hipokalemiei

I. Aport redus

II. Creșterea eliminării de K pe:

1. *Cale digestivă*: vărsături, diaree prelungită, abuz de laxative, adenoame, malabsorbție, ureterosigmoidostomie.
2. *Cale renală*
 - *diuretice*: furosemid, acid etacrinic, tiazide;
 - *vărsături* cu alcaloză metabolică secundară;

- *exces de hormoni mineralocorticoizi* din: hiperaldosteronism primar (adenom, hiperplazie CSR), hiperaldosteronism secundar din: HTA renovasculară, HTA malignă, reninom.
- *alte cauze: cetoacidoză diabetică, acidoza tubulară renală, hipoMg, leucemie, mieloidă acută, AB ca gentamicina, carbenicilică.*

III. **Deplasarea K din sector extracelular în celule:** *paraliza periodică hipoK, administrare de insulină, administrare de vit. B₁₂ - anemia Biermer; alcaloza metabolică; diluarea lichidului intravascular.*

În vărsături se elimină K datorită alcalozei metabolice (pierdere de HCl), în hiperaldostenism secundar prin hipovolemie. HipoK se asociază frecvent cu alcaloză, foarte rar cu acidoză (cetoacidoza diabetică și acidoza tubulară renală).

Suprimarea bruscă a aportului, dietele bogate în hidrocarbonate duc la hipoK. Administrarea de insulină și corectarea acidozei determină trecerea bruscă a K intracelular cu apariția hipoK.

Clinic: manifestări neuromusculare de la slăbiciune până la paralizie totală, afectarea musculaturii gastro-intestinale până la ileus paralytic.

Ekg: aplatizarea și inversarea undei T; unda U crescută; subdenivelare ST; depleția bruscă determină oprirea inimii; deficitul de K crește toxicitatea digitalicelor cu apariția de aritmii A și V.

Hiperkalemia

Cauze:

I. Excreția inadecvată.

A. Tulburări renale.

- I.R.A. cu hiper K progresivă;
- alterări tubulare, boli tubulo-interstițiale: L.E.D., rejecția de rinichi transplantat, uropatia obstructivă, amiloidoza;

B. *Scăderea volumului circulant efectiv* afectează excreția K în stări cu depleție de săruri și apă, în I.C. congestivă unde F.G scade și crește reabsorbția lichidiană proximală.

C. *Hipoaldosteronism* din tulburări ale S.R: b. Addison, tulburări enzimatice suprarenaliene congenitale ca hipoadosteronismul selectiv, tratamentul cu heparină (inhibă secreția de aldosteron) la cei cu depleție volemică sau I.R.

II. Ieșirea K din celule

În distrucție tisulară: 1g de țesut conține cc.80 moli K: leziuni musculare, hemoragie, hemoliză, când se eliberează K în plasmă; acidoza și hiperK apar frecvent în IRA

După medicamente: prin alterarea preluării K de către celule după succinilcolina administrată la cei cu traumatisme, arsuri, boli neuromusculare (paraplegia, S.M.), poate determina hiperK periculoasă - eliberează K prin depolarizarea membranelor celulare; intoxicația digitalică - inhibarea ATPaza Na/K, blocante β adrenergice - interferează cu β catecolaminele endogene

În acidoza metabolică - prin acizi minerali elimină K din celule.

În hiperosmolaritatea - deplasează K din celule.

În deficitul de insulină (este diminuată pătrunderea K în celule).

În paralizia periodică hiperK: ingestia de K precipită episoadele de paralizie musculară.

III. Aport excesiv de K:

HiperK este influențată de factorii care reglează preluarea K de către țesuturi și excreția renală; Ex: deficitul de insulină și β blocantele accentuează hiperK prin limitarea preluării de către țesuturi; depleția volemică; inhibitorii enzimei de conversie; antiinflamatoare nesteroidice; limitează rata cu care rinichii excretă aceste încărcături.

IV. Pseudo hiperK: leucocitoză, trombocitoză, venopuncție defectuoasă, hemoliză în vitro. Plachetele și leucocitele eliberează K în coagularea în vitro. K seric este crescut dar cel plasmatic este normal. Venopuncție după strângeri repetate a pumnului duce la eliberarea K din mușchi.

Clinic: aritmii cardiace, unde T înalte, ascuțite în precordiale, prelungire PR, bloc complet, asistolă atrială, QRS se prelungește și poate fuziona cu T, F.V. și stop cardiac.

La nivelul mușchilor periferici: slăbiciune musculară și paralizie respiratorie.

X.4. Patologia magneziului

Mg este unul din cationii intracelulari cu valori normale de 1,4-2 mEq/l

Mg^{2+} se află 60 % în vase și 30 % în musculatura scheletică, 1 % circulă în sânge. Se găsește sub formă de săruri, se mobilizează cu calciul și fosfații din vase. Magneziul extracelular are o concentrație de 0,8 – 1,2 mmol/l (1,5-3 mEq/l), din care 30 % este legat de proteine. Aportul zilnic: 15-20 mmol.

Absorbția intestinală depinde de: vit. D, PTH, STH, lactoză, aa (lizină, arginină) factori ce cresc absorbția și de Ca, fosfați, corticosteroizi, hormoni tiroidieni, acizi grași, oxalați. Se elimină în general prin materii fecale.

Rinichiul are capacitatea de a reține Mg în cazuri de carență. Magneziul urinar este de 12-25 mg/zi.

Rolul magneziului: catalizează unele procese enzimatice: transferul de ioni de fosfat, fosforilarea oxidativă, sinteza de acizi nucleici, sinteze proteice; rol în contracția musculară și transmiterea influxului nervos: scade excitabilitatea neuro-musculară și crește randamentul muscular; participă la stocarea și utilizarea energiei, influențează funcționarea activ – miozina; scade excitabilitatea centrilor și a periferiei sistemului nervos volitional și a S.N. vegetativ, rol de sedativ central cortical și sub având rol în fiziologia somnului; intervine la nivel celular în toate procesele cu formare și consum de energie.

Hipomagneziemia, $Mg < 0,8 \text{ mmol/l} < 1,5 \text{ mEq/l}$

Cauze:

- gastrointestinale: malabsorbție intestinală, aspirație, scăderea ingestiei, malnutriție, scăderea absorbției, diare cronică, alcoolism,

- renale: agenți care scad funcția renală, diuretice tiazide, osmotice, glomerunonefrita, acidoza tubulară, aminoglicizidele, amfotericina, digoxin
- endocrine și metabolice: hiperaldosteronismul, hipertiroidismul, hiperparatiroidismul, graviditatea, lactația, hipercalcemia, hipofosfatemia,
- alte cauze: arsuri, infecții, hipotermia, suplimentări orale de Ca, lipoliza,

copil cu mamă diabetică, hipomagneziemia copilului, copil cu mamă cu hiperparatiroidism

Manifestări clinice ale hipomagneziemiei

- generale: apatie, anorexie, astenie, greață, vomă;
- neuromusculare: semnul Chvostek, tetanie, mioclonii, tremor al extremităților, spasticitate, nistagmus, comă;
- cardiovasculare: tulburări de ritm cardiac (ce apar la o concentrație de 1,5 mg/dl/1,2 mEq/l) de tipul Ex.V, tahicardie (torsada vîrfurilor); angină pectorală; modificări EKG: alungire P-R și Q-T, QRS larg, undă T inversată, aplatizată sau în "U, aritmii ventriculare, potențarea toxicității digitale, insuficiență cardiacă congestivă, hipotensiune; ST alungit sau subdenivelat;
- psihice; delir, depresie, psihoze;
- tulburări electrolitice hipocalcemie, hipopotasemie, hipofosfatemie;
- gastro intestinale disfagie, tulburări de motilitate.

Magneziul stimulează sinteza acetilcolinesterazei.

Mg. favorizând pătrunderea vitaminei B₆ în celula nervoasă, în hipoMg se produc *convulsii* prin sinteză scăzută de acid gama (sinteza lui depinde de piridoxină) cu rol inhibitor pe S.N.C.

Mg are rol de a *menține K în celulă*. HipoMg determină deficit de K și retenție hidrosalină. HipoMg stimulează o secreție crescută de aldosteron cu retenție sodică și apă cu pierdere de K.

Mg intervine în *reglarea fosfo-calcică și metabolismul osos* prin asigurarea receptivității la vit. D, activarea ATP azei și formarea matricei organice din os, activează și fosfataza alcalină. Apar și distrofii dentare.

HipoMg *scade glucoza 6 fosfatdehidrogenază* în hematii → anemie severă de tip hemolitic. HipoMg scade imunitatea, Mg participând la sinteza de Ig.

Hipermagneziemia Mg > 1,2 mmol , > 3 mEq/l determină:

- pe sistemul nervos determină eliberare de acetilcolină presinaptic în joncțiunea neuro- musculară și diminuează răspunsul postsinaptic la acetilcolină. Apar paralizii musculare. Paralizia mușchilor respiratori apare la peste 10 mEq/l .
- sistem cardiovascular: bloc atrio- ventricular; tulburări de conducere intraventriculare; stop cardiac; hipotensiune; bradicardia(4,5 mEq/l) prin acțiune directă pe nodulul sinoatrial, efect simpaticolitic; hTA, modificări Ekg: alungire PR, QRS.

Cauze: administrarea de medicamente ce conțin Mg: antiacide, soluții parenterale, administrare abuzivă de Mg, funcție renală alterată; IRA sau cronică prin administrare crescută de Mg; D.Z., Addison; hiperparatiroidism; miopatii, deshidratați, distrugerii mari celulare.

X.5. Echilibrul hidric

Apa reprezintă 50-60% din greutatea corporală respectiv 40-42 l la un adult de 70 kg. Este repartizată în 2 compartimente :

- apa celulară sub 2 forme: legată în structurile celulare și liberă ce participă la procese metabolice și de schimb;
- apa extracelulară 20% repartizată în: apa intravasculară 4%; apa interstițială 16%; lichidele transcelulare: L.C.R., umori oculare, seroase, secreții glandulare; apa din țesutul conjunctiv dens, vase și cartilaje 10%.

Deshidratarea hipertona

Este caracterizată de pierderi hidrice superioare celor sodate numite pierderi hipotone. Cauze:

1. **aport hidric insuficient prin:** alterarea senzației de sete (comatoși, psihici); incapacitatea exteriorizării setei – sugari; imposibilitatea ingestiei: trismus, turbare, disfagie, stenoze, plăgi maxilo-facial.
2. **pierderi de lichide hipotone:** sudorația abundentă, efort fizic în mediu supraîncălzit, ambianță încărcată de vapori de apă;
3. **pierderi digestive:** vărsături, diaree, fistule, aspirații. Determină și tulburări acidobazice: cele din stomac alcaloză, cele din intestin acidoză;
4. **pierderi renale** în *diureză osmotică* prin: glicozurie din acidoza diabetică când este suspendat aportul de apă și azotemii însoțite de alterarea senzației de sete; diabet insipid - deficit ADH (se corectează prin aport); nefropatii cronice cu I.R.C compensată prin poliurie; nefropatii dobândite: mielom, amiloidoză; depleția de K; hipercalcemie.
5. **stări patologice caracterizate de hiperventilație și febră,**
6. **greșeli terapeutice** când se administrează soluții saline hipertone, soluții glucozate hipertone care provoacă diureză osmotică, administrarea pe sondă de sare, K, glucoză.

Deplețiile hidro-saline hipertone sunt caracterizate inițial prin hipovolemia și hipertonia lichidelor extracelulare (hiperNa) care vor stimula secreția de aldosteron și ADH reducând eliminările renale și sudorale. Apare senzația de sete.

Când nu este posibil aportul lichidian se produc transferuri de apă din celule, tulburări ale metabolismului celular, cu descărcări de K care vor scădea presiunea osmotică a lichidului celular și deshidratare globală.

Deshidratarea izotonă

Deshidratarea izotonă este secundară pierderilor proporționale de apă și Na.

Cauze: hemoragii acute medii sau grave; pierderi plasmatice din pancreatite acute, peritonite, arsuri întinse, intoxicații (somnifere, CO), șoc caloric; pierderi digestive de lichide hipertone; evacuări repetate a lichidelor de ascită; administrarea de diuretice în cantitate mare; corectarea deplețiilor hipertone numai cu aport hidric.

Deplețiile izotone nu produc modificări ale osmolalității extracelulare, afectează doar volumul lichidelor extracelulare, volemia scade.

Deshidratările hipotone

Sunt consecința pierderilor unui exces relativ de apă comparativ cu Na datorită incapacității R de a excreta apa și de a menține izotonicitatea lichidelor organismului.

Cauze :

1. *pierderi de lichide hipertone prin* : vome, diaree, fistule;
2. *nefropatii cu pierdere de sare*, afecțiuni în care rinichii și-au pierdut capacitatea de a reține sarea: I.R.C. compensată prin poliurie; nefrită care pierde sare din afectarea medularei renale din PN și R.policistici; D.Z. decompensat; transpirații excesive.

3. *greșeli terapeutice* prin corectarea pierderilor cu soluții glucozate care induc diureză osmotică, abuz de diuretice (acetozolamidă, mercuriale).

Aceste depleții sunt caracterizate de hipotonia lichidelor extracelulare; transfer de apă spre celule - sindrom complex caracterizat de depleție extracelulară (deshidratare gravă extracelulară) și retenție hidrosalină celulară. Manifestări clinice prin hipovolemie: hipotensiune, scăderea D.C., colaps hipovolemic, fără senzație de sete.

Consecințele deshidratărilor

Deshidratarea hipertona: volum extracelular scăzut; volum intracelular scăzut, osmolaritate crescută, clinic – umoral: sete chinuitoare, ochi inflamați, mucoase uscate, limbă prăjită, tulburări de deglutiție, febră, hTA, oliguria, confuzie, somnolență, agilitate, halucinații, Hc, Hb, proteine, Cl, Na, crescute.

Deshidratarea izotona: volum extracelular scăzut; volum intracelular normal; osmolaritate normală; clinic – umoral: D.C.scăzut, tahicardie, hTA, oboseală, apatie, senzație de sete, F.G. scăzut.

Deshidratarea hipotona: volum extracelular scăzut; volum intracelular crescut, osmolaritate scăzută; clinic – umoral: hTA, DC scăzut.

Retențiile hidrosaline

Retențiile hidrosaline sunt caracterizate de bilanț hidric pozitiv însoțit uneori și de eliminare de sare; se instalează ca urmare a alterării eliminărilor urinare primitive influențelor endocrine anormale.

Retențiile hipertone, hiperhidratarea hipertona sunt determinate de acumularea de lichide cu concentrația de Na superioară celei plasmatice.

Cauze :

- aport excesiv de sare;
- alterarea eliminărilor renale în: nefropatii, exces de corticosteroizi primar în sindrom Conn primar sau secundar și în sindrom Cushing;
- tratamente prelungite cu corticosteroizi;

- cardiicii, ciroticii, nefroticii cu edeme pot reține lichide în căldură uscată, dacă pierderile sunt corelate prin aport hidric sau soluții cloruro-sodice.
- Semnele clinice sunt ale hiperhidratării celulare și deshidratării celulare:
- ale depleției hidro- saline celulare: uscăciunea mucoaselor, sete intensă, febră, agitație, torpoare, comă;
 - ale retenției extracelulare: edem, tahicardie, HTA.

Retențiile hidro-saline izotone (edem), hiperhidratarea izotonă

Edemul este o acumulare de lichide în spațiile interstițiale cu osmolalitate apropiată de cea plasmatică. Pot fi edeme generalizate și localizate. Starling a descris forțele presionale antagonice care au rolul de a menține un anumit echilibru presional între cele 2 membrane (celulară și capilară). Acestea sunt:

- **presiunea hidrostatică intracapilară** creată de sistola ventriculară. Are valori de: 40 – 45 mmHg la capătul arteriolar și 10 – 15 mmHg la capătul venos, este forța care împinge apa din capilar în interstițiu;
- **presiunea coloidosmotică** dezvoltată de proteinele plasmatică 25-30 mmHg. Pe de o parte tinde să rețină iar pe de altă parte să reducă apa din țesuturi în capilar;
- **tensiunea elastică** exercitată de țesuturi asupra vaselor care se opune extravazării apei din vas și este de 2 – 5 mmHg;
- **drenajul limfatic** – permite reîntoarcerea unei părți de lichid extravazat din vas în interstițiu,
- **integritatea morfofuncțională a membranei,**
- **hidrofilia țesuturilor capilare.**

În mod normal la capătul arteriolar al capilarului presiunea hidrostatică (40-50 mmHg) este superioară celei coloidosmotice (25-30 mmHg) și permite ieșirea apei din vas în interstițiu; la capătul venos presiunea coloidosmotică este superioară celei hidrostatice de 10-15 mmHg și permite reîntoarcerea apei din interstițiu în vas. Apa se reîntoarce și prin limfatice.

Patologic este rupt echilibrul între forțele care asigură circulația capilar – interstiții în sensul că fie:

- **crește presiunea hidrostatică, hidrofilia țesuturilor, permeabilitatea membranei (trecerea apei în interstițiu);**
- **scade presiunea coloidosmotică, elasticitatea țesuturilor și a drenajului limfatic (reîntoarcerea apei în capilar).**

Mecanisme de producere a edemului

I. Creșterea presiunii hidrostatice intracapilare

Apare în edeme prin: vasodilatație arteriolară: inflamatorii, alergice; tulburări în întoarcerea venoasă: I.C. congestivă; flebite; compresii; ligamente de vene mari.

II. Scăderea presiunii coloidosmotice intracapilare sub 11 mmHg (hipoalbuminemie) apare în: malnutriție; boli hepatice; pierdere de proteine prin urină (S.N.), stări hipercatabolice severe; arsuri întinse.

III. Obstrucția drenajului limfatic prin: cicatrice sau fibroze după intervenții chirurgicale; după radioterapie pentru neoplazii.

IV. Creșterea permeabilității capilare cu extravazarea de proteine plasmatică în interstițiu cu creșterea presiunii coloidosmotice.

Apare în: edeme locoregionale din arsuri, agent bacterian sau chimic; reacții de hipersensibilitate; intoxicații: metale grele; arsenic, hipoxia cronică severă.

Clasificarea

Edeme locale, apar urmare a alterării permeabilității membranei capilare urmare: hipoxiei, acțiunii unor agenți etiologici cu efecte locale (acidoza), substabțe biologice active(histamina). Cele mai reprezentative sunt cel inflamator și alergic.

Edemele regionale(edem după legătura unui trunchi venos) sunt consecința creșterii presiunii hidrostatice la capătul venular.

Ostrucția limfaticelor se face prin neoplasme, filarioză, rezecții de grupe ganglionare (Halstedt) și anomalii congenitale. Parțial în această categorie intră și acumulările din seroase.

Edemele sistemice apar în urma acțiunii unor agenți etiologici cu acțiune generală și determină tulburări hidroelectrolitice severe.

În insuficiența cardiacă, edemul cardiac se acumulează în porțiunile declive. Edemul apare urmare a: retenției hidrosaline care tinde să refacă volumul circulant efectiv, reducerea drenajului limfatic; scăderea presiunii coloidosmotice intravasculare; creșterea permeabilității capilare.

Ciroza hepatică

Mecanisme: hipoalbuminemia; retenția hidrosalină; compresia lichidului de ascită pe cava inferioară și creșterea presiunii hidrostatice capilare în membrele inferioare. Sechestrarea sângelui în teritoriul splahnic determină scăderea volumului circulant efectiv ce afectează circulația renală și activează sistemul R-A-A care tinde să refacă volemia. Aldosteronul este inactivat deficitar la nivelul ficatului.

Sindromul nefrotic: hipoalbuminemie (2,5 g/dl), hipercolesterolenie.

Mecanisme: hipoalbuminemia; retenție hidrosalină secundară hipovolemiei; volemia totală este scăzută.

Retențiile hidrosaline hipotone

Apar.

- **prin administrarea de lichide sau soluții glucozate** fără aport de Na corespunzător la bolnavi cu afecțiuni renale sau cu dereglarea mecanismelor de control ale eliminărilor hidro-saline; stări postagresive; IRA - exces de apă endogenă din catabolism; nefropatii cronice; nefroangioscleroze; ciroze (pierderi sodate extrarenale, regim hiposodat); I.C.(suprimarea aportului de sare).
- **exces de ADH** din neoplazii: pulmonare, duodenale, pancreatice; afecțiuni nervoase, după : vincristină, tiazide antidepressive triciclice.

Hiperhidratarea globală sau intoxicația cu apă se produce prin tulburări hemodinamice: HTA, creșterea F.C., E.P.A.

Bolnavii prezintă simptome nervoase(astenie, cefalee,hiperpnee, crampe musculare, convulsii) și lipsa setei, dezgust pentru apă.

Consecințele hiperhidratărilor

Hiperhidratarea hipertonă: volum extracelular crescut; volum intracelular scăzut, osmolaritate crescută, clinic: depleție celulară, uscăciune mucoaselor, sete intensă, febră, agitație, comă torpoare, retenție extracelulară: edem, tahicardie, HTA.

Hiperhidratarea izotonă: volum extracelular crescut; volum intracelular normal; osmolaritate normală; clinic: edem.

Hiperhidratarea hipotonă: volum extracelular crescut; volum intracelular crescut, osmolaritate scăzută;

XI. FIZIOPATOLOGIA SÂNGELUI

Sângele este format din plasmă și elemente figurate. Constituenții plasmei sunt studiați la fiziopatologia metabolismelor.

Fiziopatologia seriei eritrocitare

Eritronul este format din celule fixe în măduva osoasă, hematoformatoare și eritrocite, elemente circulante cu rol în transportul O_2 și CO_2 .

Eritropoeza se desfășoară în trei etape:

- etapa de diviziune în care eritroidul sub acțiunea eritropoetinei trece prin mai multe etape: proeritroblast, eritroblast bazofil (începe sinteza de Hb), policromatofil, oxifil, reticulocit;
- etapa de maturare: involuția nucleului, sinteză Hb, reducerea celulei;
- citodiabaza, proces de trecerea reticulocitelor în circulație, 28-48 ore se transformă în eritrocite.

XI.1. Anemia

Este un sindrom caracterizat prin scăderea Hb cu 10 % din valorile normale corespunzătoare vârstei și sexului.

Clasificarea anemiilor:

I. Anemii prin hipofuncția măduvei osoase

1. Scăderea producției de eritrocite:

Reducerea proliferării celulelor stem: țesutul hematopoetic este înlocuit cu țesut grăsos, în periferie se constată pancitopenie, anemia este normocitară și hiporegenerativă cu hemosideroză.

Anemiile aplazice care pot fi idiopatice și secundare (benzen, cloramfenicol, fenilbutazonă, tranchilizante, antitirodine, radiații ionizante, hepatite virale, virus Ebstein Barr). În sânge: anemie normocomă, pancitopenie periferică, anemie nonregenerativă.

Eritroblastopeniile (anemie fără leucopenie și trombocitopenie) pot fi înăscute și dobândite.

Anemii prin scăderea producției de eritrocite datorită deficitului de B_{12} și acidului folic (anemie megaloblastică); vit. B_{12} (aport zilnic de $5\mu g$, necesar zilnic de $1\mu g$) intervine în sinteza acizilor nucleici prin intermediul acidului folic. Carența de vitamină apare prin deficit de aport, de absorbție, de utilizare și creșterea necesităților, în regim vegetarian, în gastropatii cronice, deficit de transcobalamină, exacerbarea florei intestinale saprofite. Anemia Biermer – anemia pernicioasă are la bază carența de vit. B_{12} , datorită lipsei factorului intrinsec gastric și se caracterizează prin modificări ale țesutului sanguin. Mucoasei digestive și sistemului nervos; hematologic avem pancitopenie; VEM peste $100\mu^3$, HEM 27-31 pg, CHEM maxim 36 %; Hb de 7g/l apare anizocitoză și poikilocitoză; măduva osoasă prezintă megaloblastul, element celular de talie mare; analiza sucului gastric evidențiază aclorhidrie histamino-rezistentă.

Deficitul de acid folic apare în carențele alimentare, tulburarea absorbției intestinale, alcoolism cronic, ciroze, fenobarbital, antimicotice, hipocolesterolomianțele, antimicotice. Sprue tropical și enteropatiile la gluten evoluează cu deficit de acid folic.

2. Scăderea producției de hemoglobină

- **Deficit în sinteza hemului (anemia feriprivă, sideroacrestică);**
- **Deficit în sinteza globinei (talasemia).**

Anemia feriprivă: anemie hipocromă microcitară având la bază scăderea de fier din organism. aportul zilnic de fier este de 10-12g din care se absorb 1-4g; 70% din Fe resorbit este utilizat de măduvă pentru sinteza hemoglobinei. Carența de fier apare prin: aport insuficient (regimuri lactate, glucidice, lipidice); absorbție deficitară a fierului (scăderea acidității gastrice, gastrectomii, rezecții intestinale); creșterea nevoilor de fier (sarcină, lactație, hemoragii); tulburarea transportului fierului (atransferinemia congenitală); pierderi exagerate (sângerări cronice). Paraclinic: scăderea hemoglobinei; pe frotiu: anizocitoză, poikilocitoză, anizocromie, CHEM sub 30 g%; HEM sub 27 pg, VEM sub $80\mu^3$ (microcitoză); sideremia sub 40 $\mu\text{g}\%$; trombocite și leucocite normale; reticulocite normale sau crescute posthemoragic.

Anemiile sideroacrestice(încărcare cu Fe, sindrom Di Guglielmo): apar prin tulburare de utilizare a fierului și sintezei hemului. Pot fi ereditare sau dobândite; se caracterizează prin: tulburarea încorporării fierului în Hb (sideroacrestică), prezența în măduvă de sideroblaști, hipersideremie și acumulare de fier în organele de depozit.

2. Anemii prin distrugerea sau pierderea exagerată de eritrocite

Anemiile hemolitice sunt caracterizate de scăderea duratei de viață a eritrocitelor cu creșterea procesului de distrugere. Hemoglobina eliberată prin hemoliză este captată de haptoglobină formând un complex ce va fi captat de către macrofagele din splină, măduvă și ficat. Depășirea capacității de legare este de hemoglobinurie.

1. Anemii hemolitice prin defect eritrocitar

Anemii prin modificări de formă a eritrocitelor:

Sferocitoza ereditară (Minkowski-Chauffard): anemie hemolitică determinată de un defect ereditar transmis autosomal dominant al membranei eritrocitare care provoacă hemoliza prin sechestrare splenică a eritrocitelor; clinic: icter, urini închise, splenomegalie, paloare, anemie; paraclinic: scade Hb și Hc, pe frotiu apar normocite și microcite normocrome, microsferocite (lipsește zona palidă din centrul eritrocitului), reticulocitoză, leucocite și trombocite normale, crește bilirubina liberă, fragilitate eritrocitară.

Elipocitoza ereditară: boala autosomal dominantă cu modificări morfologice ale eritrocitelor(ovalare).

Anemii hemolitice prin încărcarea eritrocitelor cu Hb anormală:

Siclemia(anemia falciformă): hemoglobinopatie caracterizată prin prezența în eritrocite a unei hemoglobine anormale HbS, care în condiții de hipoxie eritrocitară ia forma de S; transmitere autosomal dominantă; anemie hemolitică și ocluzii vasculare .

Sindroamele talasemice: sunt un grup de anemii ereditare, microcitare, hipocrome, hipersideremice, datorate blocării parțiale sau totală a sintezei uneia dintre

catenele polipeptidice ale globinei, având drept rezultat scăderea producției de hemoglobină normală. Mai cunoscute sunt: beta talasemia, alfa talasemia ca sindroame majore, gama talasemia formă minoră. În beta talasemie se reduce sinteza de HbA. Beta talasemia – forma homozigotă, devine manifestă după primele 4 luni de viață când HbA înlocuiește HbF; se manifestă ca o anemie hemolitică severă cu Hb 3-7 g% splenomegalie marcată și icter. Spre deosebire de anemia feriprivă există hipersideremie cu rezerve de fier crescute. Pe frotiul sanguin apar: eritrocite hipocrome, în țintă, policromatofilie, anizocitoză, schizocite, eritrocite cu punctații bazofile.

Anemii determinate prin alterarea conținutului enzimatic eritrocitar: deficit de G-6-fosfat de hidrogenază; deficit de glutatión sintetază, hexokinază, piruvatkinază, etc.

Hemoglobinuria nocturnă paroxistică: anemie hemolitică cronică apărută prin anomalii dobândite ale membranei eritrocitare, de tip normocitară și normocromă cu reticulocitoză crescută; apar crize hemolitice noaptea cu subicter și splenomegalie, febră, frisoane, dureri lombare, hemoglobinuria.

2. Anemii hemolitice de cauză extraeritocitară:

- **Anemii hemolitice toxice și medicamentoase** (metale grele, veninuri, medicamente);
- **Anemii hemolitice prin agenți biologici** (stafilococ beta hemolitic, streptococ, paraziți);
- **Anemii hemolitice prin agenți mecanici** (valvulopatii cronice);
- **Anemii hemolitice autoimune** (cu anticorpi la cald, cu autoanticorpi la rece, hemoglobinuria paroxistică la frig, prin incompatibilitate feto-maternă Rh).

3. Anemii prin pierderi excesive de eritrocite:

- **Anemia posthemoragică acută:** în urma unor hemoragii mari și rapide sau moderate și repetate; scade hematocritul și volumul sanguin (pierderea de 10 % din volum nu produce manifestări clinice; între 20-30 % apare hipotensiune, tahicardie, amețeli; între 30-40 % apare șocul hemoragic);
- **Anemia posthemoragică cronică:** apare în menometroragii, sângeri digestive și urinare, epistaxisuri repetate.

XI.2. Poliglobuliile

Policitemiile sunt stări caracterizate prin creșterea masei eritrocitare, creșterea hematocritului, a hemoglobinei și a numărului de eritrocite. Pot fi:

- **relative** prin pierderi de lichide și stres.
- **absolute** (reale) care la rândul lor pot fi secundare și primare. Cele secundare apar în hipoxii tisulare generalizate, nefropatii cronice și tumori.

Poliglobulia esențială (policitemia vera sau boala Vaquez), se caracterizează printr-o proliferare necontrolată a celulelor seriei roșii și a celulelor seriei granulocitare, dar de intensitate mai mică. Patogenia bolii nu este cunoscută.

XI.3. Fiziopatologia seriei leucocitare

Leucocitele sau globulele albe provin din măduva hematogenă și țesutul limfoid. Se împart în fagocite și imunocite. Fagocitele reprezentate de granulocite și monocite, asigură imunitatea nespecifică. Imunocitele reprezentate prin limfocite și plasmocite asigură imunitatea specifică a organismului.

Modificările cantitative ale granulocitelor:

- **Leucocitoza** se realizează prin creșterea numărului de polimorfonucleare peste 10000/mm³. Apare în stări posthemoragice, boli infecțioase, boli maligne; de repartiție în șocul insulinic.
- **Leucopenia** prin scăderea leucocitelor sub 4000/mm³ apare în septicemii, difterie, gripă, febră tifoidă, malarie, intoxicații, citostatice, etc.
- **Eozinofilia** – creștere peste 4 %, apare în boli alergice, parazitoză, dermatoze.
- **Eozinopenia** – scădere sub 2%, apare în: stări anergice, febră tifoidă, TBC miliar, stres, șoc, după administrare de cortizon, anemia plastică, anemia Biermer.
- **Bazofilia** – creștere peste 1 %, apare în leucemie acută cu bazofile, Cushing, LGM, poliglobulie esențială.
- **Bazopenia** – în perioada de stare a bolilor infecțioase
- **Monocitoza** – creștere peste 8 %, apare la sfârșitul bolilor infecțioase, mononucleoza infecțioasă, malarie, parotidită epidemică.
- **Monocitopenia** – scădere sub 4%, apare în anemia pernicioasă
- **Limfocitoza** – creștere peste 35 %, apare la sfârșitul bolilor infecțioase, TBC, lues, rubeolă, tuse convulsivă, boală Addison, Basedow
- **Limfopenia** – scădere sub 20 %, apare în limfo și reticulosarcoame, Hodgkin, TBC ganglionar, după tratament cu cortizon.

XII. FIZIOPATOLOGIA DURERII

Durerea este definită ca „o experiență senzitivă și emoțională, dezagreabilă, asociată, la o alterație tisulară actuală ori potențială sau descrisă în asemenea termeni” .

Receptori periferici pentru durere sunt:

- *terminațiile nervoase libere(TNL)* de la nivelul tegumentului, mușchilor scheletici, tendoane, fascii, aponevroze, csapsula și submucoasa viscerelor; se adaptează lent în timp și sunt mai slab reprezentate în viscere(durere difuză);
- *formațiuni încapsulate* ca: corpusculii Golgi, Meissner, Ruffini,Vater Pacini, Krause; sunt responsabili cu percepția de temperatură, presiune, tact, vibrații;

Nociceptorul aferent primar se compune din trei tipuri de neuroni: aferenți senzoriali primari, neuroni motori și neuroni postganglionari. Corpurile celulare ale aferenților centrali sunt localizate în ganglionii spinali de pe rădăcinile posterioare ale nervilor spinali.

Căile aferente sunt reprezentate de fibre cu o viteză de conducere proporțională cu diametrul lor:

- *fibre tip A*, mielinizate, au diametrul de 2-6 μ , viteză de până la 120m/s; conduc durerea ascuțită, produsă de atigere sau mișcare, imediată ce dispăre la încetarea stimulului;
- *fibre tip B(A delta)* sunt fibre mielinizate, vegetative preganglionare specializate în transmiterea sensibilității viscerale,
- *fibre tip C*, sunt demielinizate cu diametru mic(sub1 μ), viteză de conducere lentă/1-2m/s), conduc durerea surdă, profundă ce persistă după încetarea stimulului.

Căile aferente au trei stații: primul neuron senzitiv este în ganglionii spinali sau în trunchiul cerebral pentru nervii cranieni; al doilea neuron în cornul posterior al măduvei spinării; al treilea neuron în centrii talamo- corticali.

Axonul fiecărui aferent primar contactează mai mulți neuroni spinali, iar fiecare neuron primește stimuli de la mai mulți aferenți primari. Convergența mai multor stimuli senzoriali către un neuron spinal, stă la baza durerii iradiate.

Datorită faptului că neuronii spinali sunt frecvent activați prin stimuli de la nivelul pielii, activitatea declanșată în neuronii spinali prin stimuli din structurile profunde este localizată eronat de către pacient într-o zonă a pielii inervată de același segment spinal(durerea epigastrică iradiată în umăr).

Centrii de integrare

La nivelul talamusului fascicolul spinotalamic face conexiuni cu o serie de nucleu și durerea este parțial conștientizată. Din talamus pleacă aferențe spre cortex, sistemul limbic și hipotalamus. Aria de proiecție pe scoarță este aria parietală ascendentă, câmpurile 3,1,2.; de aici durerea este percepută ca senzație dureroasă. În același timp stimulului ajung și la aria prefrontală de asociere și integrare și la sistemul lim-

bic(girusul cingulat), asocieri care permit individualizarea și dimensiunea afectivă sau emoțională a senzației dureroase.

Datorită relațiilor dintre talamus, ariile prefrontale și riencefal cu hipotalamusul, durerile intense sunt acompaniate de reacții vegetative și endocrine(tulburări de ritm cardiac, HTA, transpirații, creșterea FC și FR, stop cardiac sau respirator); hiperglicemia după creșterea secreției de glucocorticoizi din SR, după eliberarea hipotalamică de CRF și hipofizară de ACTH; Prin stimularea cortexului și a sistemului limbic apar și tulburări neuropsihice ca: anxietate, agitație tulburări de atenție și concentrare, insomnie etc.

La nivelul SNC există niște neuroni intercalari care secretă substanțe opioide cu rol de modulare a durerii, pot bloca parțial stimulii și sunt analgezice.

De la extremitatea cefalică durerea se transmite la cortex prin o serie de sisteme dintre care trigemenul este cel mai important.

Caracterul durerii depinde de: proprietățile agentului algogen, gradul de excitabilitate al neuronilor, funcționalitatea cortexului și trăsături individuale ce țin de vârstă, sex, stare psihică.

Fiziopatologia durerii

Cele mai importante mecanisme ale durerii sunt: hipoxia, inflamația, iritația chimică, durerea mecanică.

Durerea prin hipoxie este urmarea suprimării aportului de sânge într-un teritoriu prin: spasme vasculare, obstrucții prin trombi sau emboli, compresii tumorale, contracții musculare intense și prelungite, staza sanguină. În hipoxie, metabolismul se desfășoară prin glicoliză anaerobă cu producere de metaboliți acizi, sunt activați bradikinenul cu creșterea concentrației de bradikinină care este algogenă. Staza sanguină nu permite evacuarea substanțelor algogene; oprirea irigației într-un mușchi timp de 30-60 sec produce criză de claudicație intermitentă; la nivelul viscerelor excitarea receptorilor determină o contracție puternică manifestată prin durere(colicile abdominale).

Durerea din inflamație este urmarea acidozei locale și eliberării de mediatori cu proprietăți algogene ca: bradikinină, leucotriene, PG și serotonină; creștere K din raportul K/Ca în lichidul interstițial are aceleași efecte. Aferențele B și C devin sensibile la stimuli în prezența mediatorilor inflamației(nociceptivi silențioși). S-a demonstrat că nociceptivii pot avea și funcție efortorie prin mediatori ca polipeptidul P eliberați din terminații când sunt activați; acesta are efecte de: vasodilatație, degranularea mastocitelor, chemotactic pentru leucocite și eliberează mediatori ai inflamației; depleția de substanță P din articulații reduce severitatea unei artrite.

Durerea prin iritație chimică

Iritația chimică a TNL poate fi produsă de substanțe exogene(acizi, substanțe corozive, ulei de muștar, formaldehidă) și endogene(acizii biliari în peritoneu, HCl în mucoasa gastrică).

Durerea mecanică apare prin acțiunea unor agenți din mediu. Acest tip de durere se produce prin excitarea directă a receptorilor dureroși, prin modificări circulatorii, prin mediatori.

Cele mai caracteristice forme clinice ale durerii sunt: durerea neurogenă, durerea nonneurogenă, psihogenă și durerea intrincată.

I. Durerea neurogenă cuprinde :

Nevralgia este sindrom dureros, întăritorul de distribuție al protoneuronului senzitiv, explicată fiziopatologic prin descărcarea „pool „ –urilor de neuroni intercalari din cornul posterior al măduvei la acțiunea unor stimuli variați.

Durerea din bontul de amputație – se explică prin formarea unui nevrom terminal;

Durerea din membrul fantomă – cunoscută ca iluzie dureroasă a membrului absent, explicată prin integrarea defectuoasă a unor impulsuri patologice din bont;

Cauzalgia este un sindrom neurovascular reflex ce include durere tip arsură, tulburări vasomotorii și trofice, apărut după traumatisme nervoase periferice. Fiziopatologic: modificarea de calibru vascular la nivelul microcirculației întreținută de sistemul nervos simpatic(se remite prin blocarea simpaticului), fie prin reflex de axon, fie prin sinapsa artificială cu stimulare încrucișată (scurtcircuitare din fibre simpatice spre fibre senzitive);

Durerea radiculo-cordonală posterioară este suferința rădăcinilor spinale posterioare și a cordoanelor medulare posterioare. Cuprinde crize dureroase somatice și crize dureroase viscerale. Fiziopatologic se explică prin suprimarea inhibiției pe care o exercită aferențele epicritice (fibre mielinice groase) asupra deutoneuronului spinotalamic.

Durerea talamică traduce afectarea vasculară a stratului optic explicată prin lezarea releului talamic.

Durerea neuropatică prin leziuni ale nervilor periferici sau prin leziuni ale tractului sinotalamic sau chiar a talamusului; senzație de arsură, furnicături, șoc electric; deficit senzorial în zona respectivă. Mecanisme multiple: nociceptorii lezați devin hipersensibili la stimuli și generează impulsuri și în absența lui; aferențele primare lezate pot deveni sensibile la norepinefrină.

II. Durerea nonneurogenă

- **durerea cutanată** se explică prin participarea substanțelor producătoare de durere.
- **durerea musculară** se explică prin două mecanisme: ischemic când în hipoxie se eliberează substanțe algogene și inflamator din miozite și traumatisme când se eliberează plasmokine, prostaglandine, leucotriene cu efect nociceptiv.
- **durerea miofascială** apare după traumatisme musculoarticulare, miozite, artrite.
- **durerea articulară** prin mecanism inflamator cu eliberare de kinine algogene și mecanism compresiv ce interesează periostul și ligamentele.
- **durerea osoasă** este explicată prin mecanism intricat: mecanic, inflamator, microcirculator și implicarea structurilor sensibile învecinate.
- **durerea dentară** prin denudarea terminațiilor receptorii din pulpa dentară cu expunere la stimuli mecanici, termici și chimici și procesul inflamator.

- ***durerea viscerală*** produsă de factori ca: distensie bruscă, spasm-ischemie cu eliberare de substanțe algogene, stimuli chimici, excitanți mecanici și procese inflamatorii.

III. Durerea vasculară

Durerea vasculară interesează predominant extremitatea cefalică sub formă de migrenă și cefalee vasculară nemigrenoasă. Fiziopatologic apare prin mecanism arteriodilatator localizat și ciclic în migrenă și neciclic, dar generalizat în cefaleea nemigrenoasă. Se adaugă implicarea unor substanțe algogene ca: bradikinina, histamina la care sunt sensibile aferențele perivascularare.

IV. Durerea psihogenă

Durerea psihogenă este o cenestopatie cu mecanism complex, astfel că în nevroza anxioasă, depresia activează un mecanism psihosomatic întreținut în cerc vicios și centrat pe hipertonia musculaturii cefei, dar și pe tulburarea mecanismului de control al pragului generând atât percepție disproporțională cât și tensiune musculară.

V. Durerea intricată, cefaleea sau cefalalgia

Este o manifestare ce cuprinde elemente ale durerii neurogene, nonneurogene și psihogene, definită printr-o senzație de disconfort algic la nivelul capului. Fiziopatologic include mecanisme generale(explică cefaleea nonneurogenă, psihogenă și neurogenă) și mecanisme particulare în migrene, cefalee prin inflamație, traumatisme, nevrite, nevralgii, cefalee psihogenă.

XIII. H E M O S T A Z A

Hemostaza este un ansamblu de fenomene care au loc ca răspuns la leziunea unui vas și care au drept efect oprirea sângerării.

La acest proces participă factori vasculari, trombocitari și plasmatici având ca rezultat formarea fibrinei. Procesul este contrabalansat de activitatea sistemului fibrinolitic.

Se distinge o hemostază primară asigurată prin interacțiunea între peretele vascular și plăcuțele sanguine și o hemostază secundară care implică formarea de fibrină. Fazele hemostazei:

- faza vasculară;
- faza plachetară;
- faza de activare a factorilor coagulării;
- fibrinoliza;
- activarea sistemului monocit macrofag care captează monomerii de fibrină, produșii de degradare ai fibrinei și factorii coagulării în exces,
- faza reologică în care fluxul sanguin spală locul leziunilor endoteliale, reduc numărul de trombocite, scad factorii coagulării și ai fibrinolizei;
- faza de acțiune a anticoagulanților naturali care finalizează hemostaza.

XIII.1. Hemostaza primară

Hemostaza primară durează 2- 4 minute și realizează oprirea temporară a sângerării prin formarea unui trombus plachetar - cheagul alb - ca rezultat al mecanismelor vasculare și a trombocitelor. Se numește și faza vasculo plachetară.

I) Rolul peretelui vascular în hemostază

a). Rolul vasoconstricției

Vasoconstricția postlezională se datorează contracției celulelor musculare netede(reflex de axon) și este o proprietate intrinsecă a vaselor mici în special arteriale și sfincterele precapilare: capilarele nu conțin fibre musculare și deci nu sunt contractile; arteriolele și sfincterele precapilare în leziunile mici pot asigura singure hemostaza; suportul biochimic este asigurat de catecolamine, serotonine, tromboxanul A_2 , bradikinină, ce intervin pe rând în procesul de hemostază și efectul lor se poate suma.

b). Rolul endoteliilor vasculare(EV)

EV sunt reprezentate de un strat monocelular aflat la interfața dintre sânge și structurile subiacente. Funcția CE este de barieră, secretorie și antigenică de suprafață.

În condiții normale E.V. sintetizează și secretă: factor Von Willebrand cu rol în aderarea plăcuțelor sanguine; factor V procoagulant; inhibitor al activării plasminogenului (PAI), factori procoagulanți. Dar, predomină mecanismele anticoagulante și antitrombotice.

În condiții patologice când endoteliile sunt lezate sub acțiunea endotoxinei, a radicalilor superoxizi din leucocite și în urma stimulării cu citokine proinflamatorii ca IL - 1 și TNF (factor de necroză a tumorilor) se produce:

- accelerarea eliberării de factor Von Willebrand din endotelii;
- expunere de factor tisular (tromboplastina) la suprafața celulelor endoteliale (CE);
- crește producția de inhibitor al activării plasminogenului (PAI) care reduce fibrinoliza;
- endoteliile expun o proteină care favorizează aderarea leucocitelor și diapedeza;
- sub acțiunea trombinei endoteliile produc și eliberează factor de activare a plăcuțelor (**PAF**) care activează local plăcuțele și amplifică procesul de aderare.

Toate aceste modificări favorizează formarea dopului hemostatic prin aderarea de plăcuțe la peretele vascular (mediat de f. Von Willebrand), prin inițierea fibrinoformării pe cale extrinsecă și prin limitarea fibrinolizei.

c) Rolul celulelor subendoteliale

Fibrele de collagen, microfibrilele de elastină, membrana bazală reprezintă principalele elemente vasculare la care are loc aderarea plăcuțelor și inițierea hemostazei.

Interacțiunea dintre collagen și plăcuțele sanguine poate fi perturbată din cauza unor anomalii ale plăcuțelor sau a unei structuri anormale a collagenului.

d) Rolul celulelor musculare netede

Celulelor musculare netede cu excepția capilarelor sunt prezente în tot arborele vascular mai ales în arterele de calibru mic.

Au funcție: contractilă - îngustează lumenul vaselor lezate; sintetizează collagen, proteoglicani și proteine din structura fibrelor elastice; au rol în procesele de separare a peretelui vascular lezat.

În leziuni ale vaselor mici(arteriale, capilare, venale) prin vasoconstricție, aderarea plăcuțelor sanguine la subendoteliu și agregarea plăcuțelor se poate limita fluxul sanguin, dopul hemostatic consolidându-se prin fibrinoformare.

În hemoragiile pe artere de tip elastic sau vene de calibru mare nu pot fi oprite prin mecanisme proprii; necesită oprirea pe cale chirurgicală.

Vasculopatiile

Afecțiunile peretelui vascular sunt luate în considerare atunci când se exclud deficitelor plăcuțelor sanguine și când coagularea este normală.

Se pot prezenta ca:

- angiectazii, dilatații vasculare, în care sângele rămâne în interiorul vasului;
- purpura în care sângele este extravazat în țesuturi, în special în teritoriul cutanat; nu dispar după vitropresiune (presiune cu o lamă de sticlă).

Purpura vasculară este formată din leziuni punctiforme (sub 3 mm) denumite peteșii, localizate mai ales la membrele inferioare unde sunt supuse la un maxim de

presiune venoasă retrogradă. În purpurele vasculare cu caracter inflamator (vasculite) leziunile sunt ușor elevate fiind palpabile.

Hematiile extravazate pot fi îndepărtate din piele intrând în limfatice sau pot fi degradate în macrofage unde nucleul porfirinic al Hb, se metabolizează spre bilirubină (colorația din roșie în galben) în timp de Fe-ul se depune sub formă de hemosiderină. În formele cronice hemosiderina acumulată determină colorația brună a tegumentelor.

Vasopatii ereditare

1. **Teleangectazia hemoragică ereditară = b. Rendu - Weber – Osler** este o anomalie ereditară ce se transmite printr-un mecanism autosomal dominant, afectează ambele sexe; este o dilatare patologică a vaselor terminale în special venele prin defect de angiogeneză a vaselor mici care au traiect șerpuitor, sunt ectaziate, fragile (sunt formate doar din endoteliu fără tunică și conjunctivă); devin mai palide sau dispar la vitropresiune; își păstrează tot timpul aceeași culoare.

Diagnosticul se stabilește prin triada: hemoragii recurente; teleangectazii multiple; antecedente heredocolaterale.

2. **Boala FABRY - angiokeratoma corporis diffusum.** Este o tezurismoză cu sfingolipide ce se depun în piele, vasele mici din creier, rinichi, inimă și leziuni nodulare în scrot, periombilical și fese. Are un mecanism de transmitere legat de cromozomul X și se manifestă deci la sexul masculin.

3. Ataxia - teleangiectazică

Este o boală ereditară cu transmitere autosomal recisivă. Se asociază cu ataxia, deficite imune, endocrine, intelectuale.

4. Hemangiomul cavernos - sindrom Kasabach - Merrit

Este o malformație vasculară cu aspect de zmeură însoțită de modificări și-n vasele din splină sau ficat.

Anomalii ereditare ale țesutului conjunctiv.

Hemoragiile se produc datorită reducerii rolului de suport al structurilor perivascular (colagen, elastină) ce susțin zona endo și subendotelială având drept consecință o fragilitate crescută a vaselor (sângerări).

1. **Sindrom Ehlers - Danlos** (9 tipuri de anomalii ale colagenului): articulații hipermobile; țesuturi fragile; sângerări spontane sau la traume mici (echimoze întinse și hematoame subcutanate).

2. **Pseudoxantomul elastic** este o boală cu transmitere autosomal recisivă, un deficit congenital de hidroxilizină ce afectează fibra elastică din arterele mici (fibrelle elastice din piele și media arterelor este anormală); teleangiectazii în piele, echimoze; sângerări în creier, retină, tub digestiv, urină, uter.

3. **Osteogeneza imperfectă**, boală cu transmitere autosomal dominantă caracterizată prin fracturi, diformități prin deficit de formare a matricei osoase.

4. **Sindromul Marfan** este o anomalie cu transmitere autosomal dominantă ce constă într-un deficit de legare transversală a fibrelor de colagen caracterizată prin: extremități foarte lungi (om păianjen); dislocarea cristalinului. Se poate însoți de: insu-

ficiență aortică; anevrism disecant; risc de hemoragii; echimoze după traumatisme minime.

Aproape toate anomaliile țesutului conjunctiv se însoțesc de anomalii ale plăcuțelor sanguine care sunt hiporeactive, mai ales în secreția plachetară.

Vasopatii câștigate

Privesc doar afecțiunile vasculare care evoluează cu anomalii ale hemostazei evidențiabile prin peteșii sau echimoze.

1. *Purpure mecanice* prin: traumatisme, sucțiuni sau mușcăături; creșteri ale presiunii venoase retrograde: creșterea presiunii în vena cavă superioară în tumori toracice, accese de tuse, vomă ce duc la peteșii de față și gât; purpura ortostatică pe membrele inferioare prin jartiere sau varice venoase.

2. *Purpure prin atrofia țesutului de susținere.*

a) *Purpură senilă* este urmare a scăderii progresive a collagenului din piele și peretele vascular. Clinic: leziuni echimotice pe fața extensoare a brațelor, marginea radială a antebrățelor, fața dorsală a mâinilor și gâtului; semnul ochelarilor la baza nasului; prin încărcarea cu Fe a macrofagelor echimozele rămân maronii și nu se tratează. Hipermobilitatea pielii pe țesuturile subjacente favorizează lezarea vaselor din derm și apariția de echimoze.

b) *Scorbutul*, avitaminoza C este cauzată de deficitul sever de vit. C care scade activitatea enzimei prolinhidroxilază (esențială în sinteza collagenului), reducând procesul de hidroxilare a prolinei și lizinei. Precursorii lor intră în structura collagenului și îi stabilizează structura.

Rezultatul este o scădere cantitativă și calitativă a collagenului și fragilizarea vaselor de calibru mic.

Clinic: hemoragii gingivale, musculare, țesut celular subcutanat peteșii pe fața internă a coapselor, fese, fața mediană a brațelor (în jurul foliculului de păr); la copii hemoragii subperiostale; hiperkeratoză a pielii; gingii tumefiate și dureroase, pierderea dinților datorită afectării collagenului din ligamentul alveolo dentar.

Paraclinic: anemie moderată, trombopenie pasageră, semnul garoului este pozitiv, timpul de sângerare este prelungit. Doze de 25 mg/zi de vit. C o vindecă.

c) *Excesul de corticoizi* prin exagerare a secreției endogene în sindromul Cushing și terapie prelungită.

Mecanism: reducerea sintezei de collagen; hipofuncția macrofagelor.

3. *Purpure infecțioase* prin leziuni la nivelul CE, apar în boli infecțioase de natură:

- bacteriană: scarlatina, febră tifoidă, meningită, dizenterie, septicemii, endocardite;
- rickettsiană: tifos exantematic, febra pătată a Munților Stâncoși,
- virotică: rușeolă, variolă, gripă; protozoare: malarie;

Mecanisme: lezarea directă a peretelui vascular de către microorganism-rickettsioze sau directă a peretelui de către toxine: septicemii cu germeni gram-negativi.

4. Vasculitele

Se referă la un proces inflamator al vaselor sanguine. În general se datorează unor perturbări ale răspunsului imun constituind vasculitele prin hipersensibilizare.

Patogeneza lor este legată de formarea de C.I. local sau în circulație.

Factori etiologici: produse sanguine ca în boala serului, medicamente: antibiotice, antiinflamatoare, diuretice, barbiturice, infecții: streptococice, hepatita B, lepră, tbc, herpes, rubeolă, HIV, neoplazii: carcinoame, limfoame, leucemii, colagenoze: LED, P.N., P.R.

a) Purpura Hipergamaglobulinemică Waldenstrom: creșterea policlonală a gamaglobulinelor; purpură, valuri de erupție peteșială pe membrele inferioare, pimentație brună pe gambe (dg. retroactiv după 3-5 ani) creșterea V.S.H., vâscozitate crescută a serului, C.I. circulante, crioglobulinemice, hemoragii retiniene, alterarea nervilor periferici ce determină fie polinevrită senzitivo motorie sau necroză tegumentară.

Mecanisme: vasculită, hipervâscozitate; modificări ale plăcuțelor sanguine și ale coagulării.

b) Purpură Henoch – Schonlein (purpură alergică), este o purpură vasculară distinctă, autoliminantă ce apare la copii și afectează pielea, rinichii, intestinul și articulațiile. Este precedată cu 1 - 3 săptămâni de o stare febrilă, IACRS, infecții streptococice, alergii alimentare sau medicamentoase. Mecanismul este imunologic printr-o reacție de hipersensibilizare de tip III cu formarea de complexe imune ce conțin Ag streptococic în exces. Este însoțită de fenomene acute cu ascensiune febrilă: dureri articulare, purpură cutanată: peteșii cu urticarie, papule, edem, forme de necroză cutanată; colici abdominale cu scaune muco-sanguinolente; infuziuni sanguine în rinichi, testicule, peritoneu, pericard, glob ocular; melenă, perforații intestinale, abdomen acut sau fals abdomen acut (colici periombilicale); renal (hematurie, GNA focală de tip mezangial, proteinurie, edeme); creșterea IgA în ser, depozite de IgA în piele, rinichi; teste de hemostază normale.

Rolul trombocitului în hemostază

Plăcuțele sanguine sunt fragmente celulare lipsite de nucleu. Obişnuit, circulă sub formă de discuri biconvexe cu suprafață netedă. În leziunile vasculare aderă la țesuturile subendoteliale, devin globuloase, se strâng și formează grămezi (agregate) vărsându-și o parte din conținutul unor granule. Număr $150 - 350000 /\text{mm}^3$; durată de viață 8 - 11 zile.

Aderarea trombocitară la nivelul leziunii are la bază un proces fizic de natură electrostatică: CE lezate se încarcă pozitiv și vor atrage trombocitele încărcate negativ. Activarea plachetelor se face de către stimuli:

- o fiziologici: trombină, collagen, ADP, adrenalină,
- o patologici: complexe Ag – Ac; gamaglobuline agregate; virusuri; PAF
- factor activator al plăcuțelor produs de leucocitele activate;

În procesul de activare se generează produși de metabolism ai acidului arahidonic - tromboxan A_2 care amplifică răspunsul plachetar la stimuli.

Aderarea este continuată prin ancorarea plachetelor la fibrele de collagen din zona endotelială și punerea lor în contact cu f v.W prin intermediul unor receptori specifici, glicoproteine Ib.

În continuare adezivitatea trombocitară va fi amplificată prin două mecanisme:

- fibronectinul secretat de CE se atașează de f vW și-i crește capacitatea de aderență la trombocit;
- fibrinogenul se atașează de trombocit la nivelul GPIIb și IIIa formând punți macromoleculare între trombocite.

Urmează agregarea trombocitelor desfășurată în două valuri sub influența:

- ADP din CE și fibrele de collagen(h.agregant);
- Al 2 lea val este declanșat de TXA_2 din fosfolipidele membranare degradate de către ciclooxygenază.

TXA_2 determină contracția citoscheletului trombocitar și contracția fibrelor musculare vasculare. Membrana trombocitară devine neregulată, cu spicului care favorizează agregarea celulelor între ele, își pierde forma și secretă intracelular: Ca, F 3 și 4 plachetar, serotonină(vasoconstricție), factor de creștere a trombocitelor, factor mitogen(favortizează separația celulelor), ADP(agregare).

Plăcuțele răspund stereotip prin modificări de formă, agregare și secreția conținutului granulelor alfa și a corpusculilor denși.

La suprafața plăcuțelor activate se expun receptorii glicoproteici G.P. II, b/IIIa care fixează fibrinogenul. Prin fixarea fibrinogenului pe două plăcuțe se realizează punți proteice, esența procesului de agregare.

Pe suprafața unei plăcuțe activate se expun până la 50000 receptori GP IIb/IIIa care fixează fibrinogenul și realizează o structură destul de densă pentru a opri temporar o hemoragie.

La consolidarea agregatelor contribuie și modificările de membrană ce permit pătrunderea de macromolecule din plasmă în sistemul canalicular deschis. Ulterior în procesul de coagulare se ajunge la o cimentare cu filamente de fibrină a agregatelor.

Aderarea plăcuțelor este procesul de fixare a plăcuțelor pe diferite suprafețe. Depinde de următorii factori: natura suprafeței la care aderă; regimul de curgere a sângelui; prezența unor proteine cu proprietăți adezive; prezența de glicoproteine receptor în membrana plăcuțelor.

Plăcuțele aderă la collagen și microfibrilele din pereții vasculari. Au mare afinitate pentru plăci ateromatoase. Acumularea plăcuțelor la nivelul trombilor se datorează atât fixării de suprafețele lezate ale vaselor cât și prin incorporarea în rețeaua de fibrină.

Rolul Ca în activitatea plăcuțelor

În citoplasma plăcuțelor Ca se combină cu o proteină, calmodulină determinând: activarea fosfolipazei A_2 și amplificarea răspunsului plachetar pe calea producerii de endoperoxizi și tromboxan A_2 ; activarea unor proteinkinaze C cu rol în modi-

ficările de formă ale plăcuțelor și în secreție; activarea unor fosfodiesteraze care degradează c AMP; activarea unor protein fosfataze.

Anomalii cantitative ale trombocitelor

I. Trombocitopeniile(scăderea nr. sub 100000/ mm³)

Clinic: hemoragii cutanate(peteșii și echimoze), digestive, cerebrale; nu se însoțesc de hemoragii articulare sau în țesuturile profunde.

T.S. prelungit, test al garoului pozitiv - asociere cu fragilitate capilară și defect de retracție a cheagului.

1). Trombocitopenii prin producție scăzută apare în:

- o leucemii, limfoame, tumori metastazante în măduvă;
- o mielom multiplu, macroglobulinemia Waldenstrom;
- o xantomatoze, boli granulomatoase;
- o agenți fizici, chimici, biologici ce produc aplazie medulară ca: radiații, medicamente, alcool, infecții, diuretice tiazidice

2) Trombocitopenii prin scăderea duratei de viață

a) Mecanism direct toxic sau mediat imunologic prin.

- o lezarea plăcuțelor prin complexe imune;
- o fixarea medicamentului pe membrana plăcuțelor care devin antigenice și fixează anticorpii;
- o formarea de autoanticorpi față de componentele antigenice ale plăcuțelor proprii.

Purpura trombocitopenică medicamentoasă

Aproximativ 80 medicamente sunt implicate prin efect mielosupresiv ca: citostatice, cloramfenicol, fenilbutazonă, etanol; acțiune toxică directă: ristocetina, heparina și mecanism imun: sulfamide, săruri de aur, derivați de chinină, metildopa, AB., antiinflamatoare, sedative.

Purpura trombocitopenică idiopatică(PTI) este definită prin: trombocitopenie variabilă, număr normal sau crescut de megacariocite, creșterea anticorpilor tip IgG fixați pe membrană, lipsa unei alte afecțiuni asociate cu trombopenie, expunere la medicamente sau toxice.

Clinic: 90 % prezintă istoric de infecții virale sau vaccinări recente; purpură peteșială, echimoze apărute spontan; bule hemoragice pe mucoasa bucală; epistaxis; hematurie; hemoragie digestivă.

Fiziopatologic: distrucția plachetelor de către macrofage este mediată de Ac IgG legați de membrana plachetară. Ținta anticorpului este complexul glicoproteic IIb/IIIa din membrană. Plăcuțele acoperite de anticorpi sunt distruse de macrofagele splenice. În cazul IgM distrucția se poate face de către macrofagele hepatice (splenectomia nu este necesară). Majoritatea prezintă autoanticorpi în plasmă și pe

suprafața trombocitelor cauzând scăderea duratei de viață prin distrugere prematură în splină.

b) Trombocitopenii prin consum exagerat

Apar în: sindroame de C.I.V.D., la nivelul unor hemangioame gigante; operații pe cord prin circulație extracorporeală; microangiopatii trombotice.

Purpura trombotică trombocitopenică (P.T.T.) sau boala Moschowitz

Mecanismul este incomplet cunoscut. Se manifestă prin: sindrom hemoragipar cutanat și mucos; paloare, febră, manifestări neurologice.

3. Trombocitopeniile prin sechestrare în splină,

4. Trombocitopenia diluțională prin aport masiv de lichide.

În transfuziile masive de sânge pe lângă efect diluțional poate apare un defect funcțional al plăcuțelor, tulburări de coagulare; dispăre la 3 - 4 zile după oprirea transfuziilor.

II. Trombocitozele și trombocitopeniile(crește numărului aprox. $400000 / \text{mm}^3$)

A. Trombocitoza reprezintă creșterea reactivă a numărului de trombocite.

Apare în:

- o stări fiziologice: efort fizic prin mobilizarea trombocitelor din capilarele pulmonare; perioada ovulației; sarcină.
- o stări patologice: creșterea producției de plăcuțe; intervenții chirurgicale majore (după 4 zile); procese inflamatorii acute sau cronice; cancerul de sân, pulmonar(ca sindrom paraneoplazic); anemiile hiperregenerative (posthemoragice, hemolitice); după tratament în anemiile feriprive cronice; criza reticulocitară după tratament cu vit. B₁₂ în anemia Biermer; cardiopatii congenitale cianogene; tumori renale; 50 % din cei splenectomizați(mecanism necunoscut).

Anomalii calitative ale plăcuțelor(trombocitopeniile)

I. Anomalii genetice

Se suspicionează când avem timp de sângerare prelungit cu nr. plachete normal sau timp de sângerare (T.S.) foarte lung cu ușoară trombopenie.

Trebuie eliminată o afectare secundară și utilizarea unor medicamente de obicei apar în copilărie.

Comportamentul anormal al plăcuțelor poate fi determinat și de factori care nu țin de plăcuțe: modificările calitative ale structurilor subendoteliale; anomalii calitative ale unor proteine plasmatice a factorului V. Willebrand și fibrinogenul.

1). Anomalii date de un defect de aderare a plăcuțelor

a) Sindromul Bernard – Soulier(distrofia trombotică hemoragică)

Evoluează cu sindrom hemoragic și se transmite după un mecanism autosomal recisiv, deficit de GPIbIX.

b) Sindrom pseudo - von - Willebrand

Anomalie transmisă prin mecanism autosomal dominant, evoluează cu sindrom hemoragic mucocutanat și cu T.S. prelungit.

c) Deficit de aderare la colagen

Constă într-un deficit al glicoproteinei Ia responsabilă de interacțiunea plăcuței cu colagenul.

2. Anomalii determinate de o perturbare a procesului de activare a plăcuțelor.

3. Anomalii datorate unor defecte cantitative sau calitative ale corpusculilor denși

4. Deficite funcționale ale plăcuțelor determinate de anomalii ale unor proteine plasmatice

a) B. Von Willebrand (b.v.W.F) prin mecanism autosomal dominant.

Se datorează absenței sau anomaliilor de structură ale unei glicoproteine plasmatice esențială pentru funcția plăcuțelor sanguine (f.v.W.F.).Clinic: hemoragii în mucoase, retroamigdalieni, epistaxis, metroragii.

b) Anomalii ale funcției plachetare în afibrinogenemie și hipofibrogenemie

Deficitul total de fibrinogen are un mecanism autosomal recesiv(1 caz la 2 milioane). Fibrinogenul este necesar procesului de agregare plachetară. T.S. este prelungit, timpul de agregabilitate este scurt, modificat.

Există riscul unor hemoragii cataclismice după intervenții chirurgicale.

II. Anomali câștigate ale plăcuțelor sanguine

1. Anomalii secundare unor boli și evoluând cu reducerea funcțiilor

a) *După medicamente* ca: antiinflamatoare nesteroidice, clofibrat, dipiridamol, heparină, anticalcice (verapamil), blocante ale receptorilor adrenergici. Riscul este crescut când se administrează la hemofilici, hepatici, uremici, la cei tratați cu anticoagulante orale (anti vit. K).

b) *C.I.V.D.* plăcuțe sunt astenizate de acțiunea endotoxinelor microbiene, au o reactivitate scăzută.

c) *Uremia*; plăcuțe hipoagregabile probabil prin retenția unor substanțe dializabile (uree, fenoli), hormonul paratiroidian (are efect inhibitor prin acumularea intraplachetară de c AMP).

d) *Sindroame mieloproliferative*(hiporeactivitate plachetară).

f) *Ciroze hepatice și hepatite cronice.*

Tulburarea hemostazei intensive prin anomalii ale coagulării și accelerării fibrinolizei. Disfuncțiile plachetare survin în legătură cu excesul de C.I. circulante care se pot fixa pe plăcuțe, sau ca urmare a unor episoade de C.I.V.D.

2. Stări patologice asociate cu hiperreactivitatea plăcuțelor

- sindromul nefrotic (S.N.).
- bolile cardio-vasculare.

XIII.2. Hemostaza secundară

Coagularea propriu zisă reprezintă ansamblul de fenomene care duce la transformarea fibrinogenului solubil în gel insolubil de fibrină.

Coagularea are 2 căi:

a) Calea intrinsecă inițială, de activare a f. XII în contact cu suprafața lezată, se combină cu f. XI rezultând complexul XII - XI (produsul activării de contact) care v-a acționa f. IX care se combină cu f. VIII formând un complex ce activează f. X.

Urmează apoi o serie de reacții comune cu calea extrinsecă urmate de eliberarea de mici cantități de trombină. Trombina (enzimă proteolitică puternică) detașează din molecula de fibrinogen, 2 perechi de fibrinopeptide (A și B) după care monomerii de fibrină rămași se polimerizează formând molecula de fibrină. Aceasta pentru stabilitate necesită prezența f. XIII asigurând soliditatea cheagului.

b) Calea extrinsecă inițiată de factorul tisular, tromboplastina tisulară se combină cu f. VII și formează "produsul intermediar I" care activează în continuare f. X. Împreună cu f. V tromboplastina (protrombinaza) care clivează enzimatic o moleculă de trombină din molecula din protrombină. Micile cantități de trombină au rol de activare a proceselor anterioare de creșterea debitului căii intrinseci prin acțiuni asupra f. XII și f. V.

Proteaze dependente de vitamina K sunt protrombină (F.II), f. VII, f. IX și f. X, proteaze sintetizate în ficat în prezența vit. K.

Vitamina K are două forme: naturală din plante și sintetizată de către flora intestinală absorbită în prezența sărurilor biliare.

Factorul tisular (tromboplastina tisulară, TF, TPT) este un receptor celular pentru f VII; este un component al celulelor ce ajunge în contact cu sângele doar în caz de leziuni tisulare; este o lipoproteină aflată în cantitate mare în endoteliile vasculare; devine expus pe lumenul vascular după stimuli nocivi prin acțiunea IL - 1 și TNF (factor de necroză, tumoare); intima vasculară din vecinătatea unei plăci aterosclerotice este foarte bogată în TF.

Alte proteaze cu rol în coagulare sunt: f XII, prekalikreina, f XI și Kininogenul. Sinteza nu necesită vit. K. Kininogenul este un cofactor al celor trei proteine, favorizând interacțiunea dintre ele prin formarea de complexe.

Activarea prin contact pune în joc atât mecanismul intrinsec al coagulării cât și fibrinoliza, formarea de kinine și activarea C.

F XII – Hageman poate fi activat de către plasmină, Kalikneină, tripsină.

Luând în considerare faptul că în plasmă nu se găsesc proteaze active în stare liberă, că există inhibitori de proteaze în concentrație mare nu se poate imagina activarea f XII de către plasmină sau kalikneină.

Plăcuțele sanguine au rol în procesul de coagulare pe cale intrinsecă astfel: modificările suferite de membrana stimulată a ADP-ului conferă o suprafață unde este facilitată activarea f XII.;

Cofactorii coagulării sunt proteine plasmatice cu rol în coagulare dar lipsite de proprietăți enzimatic.

F V, f VIII, H M W K G acționează prin alinierea proteazei activatoare (f X) și a zimogenului substrat (protrombina) la suprafața fosfolipidică a plăcuțelor în poziții optime pentru interacțiune. Orice leziune vasculară duce la fixarea complexului v.W. f - f VIIIc la straturile subendoteliale și prin acest complex plăcuțele aderă la aceste structuri.

Formarea și stabilizarea fibrinei

Trombina acționează asupra fibrinogenului și prin scindarea unor fragmente peptidice(fibronopeptide) îl transformă în monomeri de fibrină care apoi polimerizează și formează rețeaua de fibrină. Trombina activează și f XIII ca "stabilizator al fibrinei" care acționează ca o transglutaminază. Stabilește legături covalente între monomerii de fibrină polimerizați, conferind stabilitate rețelei de fibrină.

Sub acțiunea fXIII se produc legături covalente între fibrină și fibronectină prin care fibrina se leagă de collagenul peretelui vascular. F XIII se găsește în plasmă ca un zimogen inactiv. Este o transglutaminază ce stabilește legături între glutamină și lizina din monomerii de fibrină.

Fibrinogenul, fibrina, f XIII și fibronectina realizează o unitate funcțională cu rol în hemostază dar și în vindecarea și cicatrizarea plăgilor. F XIII catalizează încorporarea. alfa₂ antiplasminii în rețeaua de fibrină crescându-i rezistența la agenții fibrinolitici.

Fibrinogenul este o glicoproteina, se găsește în plasmă în concentrație mai mare decât alți factori ai coagulării.

Se găsește și în granulele alfa ale plăcuțelor, dar, principala sursă este hepatocitul (scade doar în faza terminală a afecțiunilor hepatice). *Fibronectina FN*, este o glicoproteină de adeziune care se găsește în plasmă sub formă solubilă și în formă insolubilă legată de collagen în matricea substanței fundamentale a țesutului conjunctiv.

Intervine în menținerea structurii țesuturilor și are acțiune opsonizantă de fagocitare a resturilor celulare, a bacteriilor, fragmentelor de collagen.

Mecanisme anticoagulante

Depind de: proprietățile antitrombotice ale endoteliilor; sistemul fibrinolitic; factori și mecanisme anticoagulante; mișcarea rapidă a sângelui prin vene.

Inhibitorii naturali ai coagulării

1. Antitrombina III (AT III)

Este o alfa₂ glicoproteină plasmatică sintetizată în ficat și în endoteliile vasculare. A.T.III inhibă: trombina formând un complex stabil îndepărtat prin capturare în macrofage; f X a și IX a, f XII a, XI a, kalikreina și plasmina. Efectul crește în prezența heparinei.

2. Cofactorul II al heparinei (N.C.II); este inhibitor al trombinei; - activitatea lui crește în prezența heparinei.

3. Inhibitorul căii mediale de F.T. (T E P I)

Este o proteină plasmatică produsă în E.V. Devine activ după inițierea coagulării, inhibă complexul F.T. / f VII a doar după generarea de f X a.

4. Sistemul Proteinei C

Sistem format din: P.C., proteina S, trombomodulina și acționează în strânsă cooperare cu E.V.

Alți agenți anticoagulanți: heparina, un polizaharid sulfatat sintetizat la nivelul mastocitelor din țesutul conjunctiv.

Anomalii ale coagulării

I. Anomalii cu caracter genetic

1. Anomalii cu transmitere legată de sex.

a) *Hemofilia clasică (H.A.)* este o deficiență funcțională a f VIII manifestată prin alterarea coagulabilității, anomalia genei f. VIII situată pe brațul lung al cromozomului X (defecte în secvența nucleotidelor), de la simple mutații punctiforme la deleții importante, în timp ce Ag legat de complexul f VIII (v.W.F.) este normal sau crescut. Se transmite printr-o genă patologică legată de cromozomul X. Boala este clinic manifestată la bărbați (femeile sunt purtătoare). Sunt forme severe, medii, ușoare în funcție de activitatea f. VIII (1%, 1-5%, 5%, 5-25%)

Manifestări: sângerări spontane în articulații și mușchi, hemartroze, epistaxis, durere la nivelul sângerării, hematoame în mușchi, hematurie, sângerări gastro intestinale, sângerări la extracțiile dentare, hematoame retroperitoneale ce explică neuropatia femurală, sângerare oro faringiană, în SNC (20-30% deces), sunt prinse articulațiile mari.

Paraclinic: TS normal; TPT crescut; TQ normal; TC crescut; trombocite normale.

b) Hemofilia B - B. Christmas

Anomalia coagulării se datorează nu numai lipsei de sinteză, dar mai ales formării unor molecule anormale și ineficiente - mai rară.

2. Coagulopatii genetice cu transmitere autosomală

Afectează egal femeia și bărbatul, au mecanism de transmitere recesiv când boala apare la homozigoți sau determinant cu grad variabil de penetranță.

a) *Afibrinogenemia congenitală:* defect de sinteză a F transmis autosomal recesiv, homozigoții provin din căsătorii consanguine, se manifestă prin sângerări diverse.

II. Anomalii cu caracter câștigat

Insuficiența hepatică duce la: scăderea proteazelor serice dependente de vit. K (Proteina C); scăderea f. V, f XIII, A.T. III, Proteina S.

XIII.3. Fiziopatologia fibrinolizei

Fibrinoliza reprezintă degradarea enzimatică a fibrinei de către plasmină; este cel mai important mecanism de prevenire a trombozei.

Procesul fibrinolitic este rezultatul unei interacțiuni între activatorii și inhibitorii care asigură îndepărtarea depozitelor endovasculare de fibrină ce pot duce la tromboză și previn liza prematură a dopului hemostatic ce s-ar solda cu sângerări prelungite.

Toate enzimele implicate în fibrinoliză circulă în plasmă sub formă inactivă ce se pot activa fie în contact cu fibrina (t-PA) sau prin proteoliză limitată a plasminogenului. Sunt dotate cu structuri în ansă capabile de a lega lizina și de a le fixa în rețeaua de fibrină.

Plasmina este substanța care determină liza cheagului de fibrină. Este generată prin activarea precursorului inactiv - plasminogenul.

Plasminogenul este o glicoproteina sintetizată în ficat. Forma nativă are ca aminoacid N - terminal acidul glutamic (Glu - PLG) iar asparagina se află în poziție C-terminală. Activarea plasminogenului de către t - PA sau urokinază (u-PA) implică formarea unei molecule de plasmină formată din 2 lanțuri polipeptidice unite prin 2 punți disulfidice. Plasmina este o enzimă proteolitică similară tripsinei ce conține în centru activ aminoacizii histadină, aspartat și serină. Este capabilă să lizeze fibrina dar și fibrogenul, f V și f VII ai coagulării.

Activatorii fibrinolizei

1. Activatorul tisular al plasminogenului t - PA

Este sintetizat în citoplasma celulelor endoteliale, stocat în citoplasma endoteliilor, eliberat de diverși stimuli ca: hipoxia generală sau locală (ocluzie venoasă); efort fizic; adrenalină.

2. Urokinaza (activator de tip urinar) U – PA; descoperit inițial de urină; este produs de celule renale, macrofage, celule endoteliale, epiteliiile căilor urinare, corneei, vagin, mucoasă gastrică. Participă la activarea fibrinolitică bazală și stimulată.

3. Sistem de activare intrinsec; intervin doar componente ale plasminei.

Alți activatori: kinaze bacteriene; streptokinaza; stafilokinaza; enzime proteolitice ca: tripsina și papaina.

Inhibitorii fibrinolizei

1. Inhibitorii activării plasminogenului: PAI - 1 - provenit din endotelii și hepatocit; PAI - 2 - din placentă; PAI - 3 = PCI - inhibitor al proteinei C

PAI - 1 - sursa în hepatocite, CE, fibroblaste, celule musculare netede, granule alfa ale plăcuțelor sanguine. Sinteza este stimulată de: insulină (cel din hepatocite); IL-1, endotoxină din endotelii.

PAI-2 în placentă, granulocite, monocite, macrofage, neoplasme ovariene. Are afinitate mai mare pentru U - PA. Are rol de a proteja organismul matern față de o activare brutală a fibrinolizei în sarcină și expulzie.

PAI – 3₂ produs de hepatocite, are efect mai puternic asupra proteinei C activată.

2. α_2 antiplasmina, α_2 plasmin inhibitor (α_2 AP, α_2 PI): are mare afinitate pentru plasmină blocându-i centrul activ;

Anomalii ale fibrinolizei

În general se asociază cu anomalii ale coagulării.

I. Anomalii cu caracter familial ale fibrinolizei

1. *Anomalii care evoluează cu tendințe de hemoragie*: sunt reprezentate de deficiente ale inhibitorilor fibrinolizei; creștere cu caracter familial a producției de t-PA; se produce o liză rapidă a dopului hemostatic tradusă clinic prin hemoragii în doi timpi.

2. Anomalii care evoluează cu tendințe la tromboze.

a) *Reducerea activității activatorului plasminogenului*: scăderea t-PA în condiții bazale dar mai ales o lipsă de răspuns în urma stimulării prin ocluzie venoasă, efort fizic.

b) *Anomalii familiale ale plasminogenului*: scăderea concentrației plasmatice de P. (caracter genetic) - hipoplasminogenemie familială; modificări ale structurii ale moleculei de plasminogen - displasminogenemie familială.

Sindroame fibrinolitice acute

1. *Boli medicale*: afecțiuni hepatice; sindrom mieloproliferativ; hipervâscozitate cu staze și hipoxie ce favorizează eliberarea activatorilor; mușcătura de șarpe: C.I.D. cu activarea plasminogenului prin toxine și enzime; transfuzii cu sânge incompatibil; terapie excesivă fibrinolică: exces de streptokinoză și uokinoză; șoc electric, termic, traumatic: hipoxie cu eliberarea activatorilor vasculari fibrinolitici.

2. *Boli chirurgicale*: intervenții pe prostată, uter, plămâni, pancreas: organe bogate în tromboplastină ce induc CID și-n activatorii tisulari ai plasminogenului ce induc hiperfibrinoliză; circulație extracorporeală - activarea f XII.

3. *Boli obstetrico – ginecologice*: dezlipire prematură de placentă: CID tromboplastină; fibrinoliză - activatori placentari; retenție de făt mort; mola hidatiformă; hematom retroplacentar, embolie cu lichid amniotic.

Anomalii câștigate ale sistemului fibrinolitic în ciroza hepatică, leucemie promielocitară, C.I.V.D.; amiloidoza, sindrom nefrotic etc.

XIII.4. Coagularea intravasculară diseminată (C.I.D.)

CID este cea mai complexă anomalie a hemostazei evoluând atât cu tromboze cât și cu hemoragii. Boli în care poate interveni: septicemie (gram-negativ); complicații obstetricale; neoplasme; hemoliză intravasculară; boli hepatice severe; traumatisme, arsuri; reacții imune intravasculare; proteze valvulare și vasculare; veninuri și toxine animale.

Din punct de vedere biochimic CID este o stare de activare anarhică a sistemelor proteazice (coagulare, fibrinoliză, kininogenomatoare).

Principalele fenomene sunt:

- formarea de microtrombi fibrinoplachetari la nivelul capilarelor;
- consum consecutiv al plăcuțelor sanguine și ai unor factori ai coagulării;

Clinic: fenomene trombohemoragice și insuficiență funcțională a organelor cu care s-au produs obstrucții trombotice ale microcirculației.

Fiziopatologia C.I.D.

Este importantă stabilirea secvenței fenomenelor biochimice și fiziopatologice prin intermediul endoteliilor, ale coagulării, sistemului fibrinolitic și plăcuțelor sanguine.

1. Mecanismele implicate în activarea coagulării:

Principalul mecanism în activarea coagulării în C.I.D. este reprezentat de activarea extrinsecă prin tromboplastina tisulară numită T.F. care este eliberat de C.E., monocite (nu PMN) prin: liza celulelor prin disrupția membranei; activarea celulei care expune în mod activ F.T. la suprafață - în special C.E., eliberarea de F.T. de pe suprafața celulei și trecerea în circulație împreună cu fragmente de membrană (leucemii).

Endotoxinele pot produce același lucru direct sau indirect pe căi mediate de macrofage ca produși de degradare ai C. Expunerea sau eliberarea de F.T. duce la activarea f VII și coagulare pe cale extrinsecă.

Trombina rezultată potențează și calea intrinsecă activând f VIII c cu formarea de fibrină în microcirculație.

2. Deprimarea activității anticoagulante.

În C.I.D. se produce deprimarea activității anticoagulante prin 2 mecanisme: prin epuizarea diverșilor inhibitori prin formarea de complexe inactive cu factorii activatori ai coagulării; prin leziunile endoteliilor diminuează intervenția acestor celule în mecanismele de control ale coagulării.

Rolul fibrinolizei în C.I.D.

În prima fază are loc eliberarea de t-PA din endoteliile vasculare și absorbția lui pe depozitele de fibrină cu eliberarea de produși de degradare ai ei. La aproximativ 3 ore activitatea fibrinolitică din sângele circulant scade brusc atât prin inactivarea t-PA ca urmare a formării de complexe cu PAI cât și datorită epuizării t-PA circulant în urma absorbției pe rețeaua de fibrină. Aceasta explică prezența produșilor de degradare ai fibrinei în mica circulație și lipsa activității fibrinolitice.

Persistența depozitelor de fibrină se explică prin stimularea mai puternică procoagulantă a endoteliilor față de fibrinoliză și blocarea precoce a fibrinolizei prin exces de inhibitori de tip PAI. Deci procesul de fibrinoformare îl excede pe cel de fibrinoliză.

Rolul plăcuțelor sanguine: eliberarea de PAi din plăcuțele activate exercită un efect de limitare a fibrinolizei compensatorii; factorii eliberați din plăcuțe ca: PAF, serotonia, leucotriena LTB₄ pot leza endoteliile direct sau prin radicalii superoxizi produși de leucocitele stimulate de către acești produși.

Plăcuțele activate își eliberează conținutul, se agregă și sunt incluse în trombi fibrino-plachetari. Numărul lor scade și cele rămase sunt hipreactive.

Scăderea adezivității și agregabilității plăcuțelor rămase în circulație contribuie la sindromul hemoragic al bolnavilor cu C.I.D.

C.I.D. s-ar declanșa dacă trei procese ar surveni simultan sau consecutiv: *activarea coagulării; reacțiile vasomotorii; inhibarea fibrinolizei.*

Principalul mecanism prin care endotoxina declanșează activarea coagulării constă în exprimarea de P.T. la suprafața celulelor endoteliale și a monocitelor.

Întrucât activarea fibrinolizei este de scurtă durată, fiind rapid blocată de către inhibitorii de tip PAI, microtrombii vor persista și blocând microcirculația duc la necroză și insuficiența organică.

Pe de altă parte consumul unor factori ai coagulării și plăcuțelor; leziunile peretelui vascular și efectele produșilor de degradare fibrinolitice crează condiții unor manifestări hemoragice, astfel că la examenul anatomo-patologic găsim leziuni necrotico- hemoragice.

Clinic se suspicionează un episod CID când: *apare brusc un șoc hipotensiv (cianoză, deces); apare brusc un sindrom hemoragic cu echimoze generalizate; apar necroze cutanate la extremități (simetrice); apare o stare de șoc și I.R.A.*

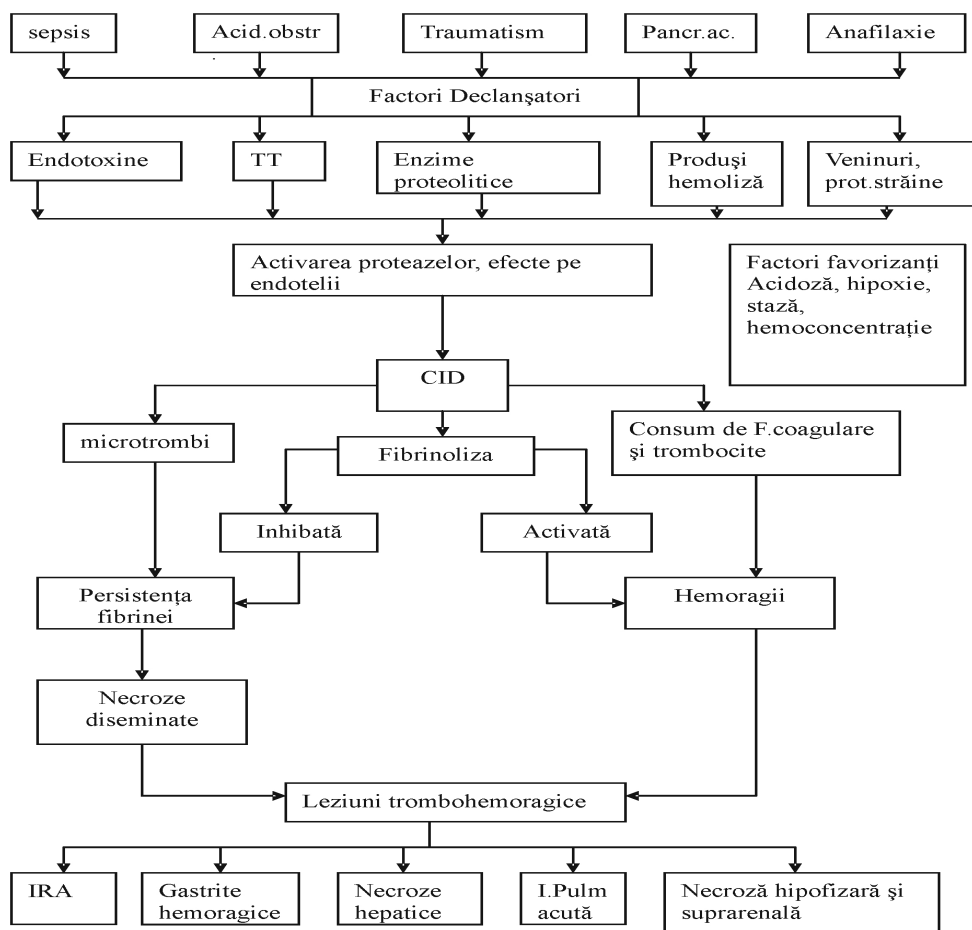


Fig.XIII.1. Fiziopatologia CID

XIV. FIZIOPATOLOGIA APARATULUI DIGESTIV

XIV.1. Fiziopatologia motricității

Fiziopatologia masticației

Masticația este actul reflex care cuprinde prehensiunea, tăierea, zdrobirea și triturarea alimentelor, transformarea lor în bol alimentar.

Tulburările masticației:

- dificultăți în deschiderea cavității care influențează prehensiunea: afecțiuni temporomandibulare: artrite; traumatisme; t.b.c. articular; periartrite, trimus; tetanos; inflamații ale: buzelor; obrazilor; limbii; arsuri; retractorii cicatriciale; afecțiuni amigdalene, faringiene; malformații congenitale.
- boli inflamatorii ale mucoaselor și dinților
- afecțiuni dento-maxilare
 - edentațiile totale sau parțiale tulbură procesul masticator;
 - ocluzia deschisă, prognatiile mandibulare, compresiunea de maxilar, reduc câmpul de masticație.
- boli psihice: psihopatii, neuroastenii, nevroze, isterii.
- paralizii de trigemen în care este împiedicată mișcarea de lateralitate și prognatie anterioară.

Tulburările de masticație influențează digestia în întreg tubul digestiv prin inducerea de: leziuni gastrice; tulburări de secreție; tulburări de nutriție; tulburări intestinale, hepatobiliare, cardiace, nervoase.

Deglutiția este procesul prin care bolul alimentar ajunge în stomac. Este un act reflex cu centrul în bulb, pe planșeul ventriculului IV. Calea aferentă este reprezentată de ramuri din glasofaringian, trigemen și vag. Calea eferentă prin ramuri din hipoglos, trigemen, vag și glasofaringian.

Timpul bucal este un act voluntar ce asigură transferul bolului în faringe cu participarea musculaturii linguale, mușchilor miohioidieni, hipogloși și stilogloși.

Timpul faringian transferă bolul în esofag prin contracția constrictorului faringian mijlociu și inferior, a mușchilor palato-faringieni și stilofaringieni.

Se includ orificiile de comunicare cu: nasul; cavitatea bucală; laringele. Este scurt și nu poate fi oprit.

Timpul esofagian cuprinde deplasarea bolului alimentar prin intermediul unor unde peristaltice primare declanșate de actul reflex al deglutiției care deschide sfincterul esofagian inferior (SEI) și secundare inițiate prin mecanism local prin plexul mienteric.

Tulburări ale deglutiției

a) **Deglutiția buco-faringiană** prezintă tulburări în afecțiuni ale buco-faringelui: amigdalite; abcese periamigdalene și retrofaringiene; malformații congenitale; leziuni neoplazice și luetice; paralizii ale vălului palatin; abcese, tumori, paralizii

bulbare; ramolismențe cerebrale(lichidele pătrund în cavitatea nazală); afecțiuni ale S.N.: intoxicații cu somnifere, morfina, narcoze, comele care scad excitabilitatea centrilor determinând pătrunderea în trahee a unor alimente și realizarea de focare pneumonice; tumori, corpi străini, tetanos, isterie, tubare - produc spasme;

b) Tulburarea deglutiției esofagiene:

Funcțională: globul isteric; sindromul Plummer- Vinson din anemie feriprivă; achilie gastrică; esofagită; cardiospasmul: obstrucția lumenului cardiei cu oprirea bolului alimentar (senzație de presiune).

Organice:

- stenoze esofagiene prin substanțe caustice, cancere sau compresii externe.
- corpi străini însoțiți de inflamația zonei și pericol de perforație și mediastinită;
- diverticuli esofagieni pot fi:
 - *de presiune* prin hernia posterioară a mucoasei și submucoasei esofagiene printr-un hiatus muscular produs de: traumatisme; slăbirea musculaturii; malformații. Se produc în general între peretele posterior al esofagului și constrictorului superior al esofagului la bătrâni mai frecvent. Alimentele stagnate pot produce inflamație, infecție, flegmoane, degenerare malignă, pneumonii de aspirație.
 - *de tracțiune* prin tracționarea peretelui anterior de către aderente cu ganglionii bronșici (t.b.c.); localizați la bifurcația traheei.

XIV.2. Fiziopatologia motilității tubului digestiv

Motricitatea gastrică asigură amestecarea și evacuarea conținutului gastric. Este asigurată de musculatura: longitudinală- externă; circulară - mijlocie; oblică - internă.

În cadrul funcției motorii a tubului digestiv se descriu trei tipuri de mișcări:

- peristaltice - contracții propulsive ale musculaturii circulare;
- peristaltice (segmentare) - contracții staționare ale fibrelor circulare;
- pendulare - contracții ale musculaturii longitudinale.

Controlul motilității are dublu mecanism: nervos și umoral. Cel nervos are la bază existența fibrelor parasimpatice și simpatice (aferente și eferente) care asigură reflexe de control prin plexurile Meissner și Auerbach, celiac, mezenteric și prin S.N.C. (via nervii splanhnici sau vagi).

Factori care produc relaxarea motilității sunt: adrenalină; serotonină; P.G. nervii simpatici; parasimpaticolitice; enterogastronul.

Factori care produc excitarea motilității: acetilcolina (mediator parasimpatic); medicamente colinergice; nervi parasimpatici; histamina; vasopresina (ADH); gastrina; bradikina; colecistokinină; ocitocină.

Motilitatea gastrică

Stomacul prezintă 3 tipuri de mișcări peristaltice - propulsive - inițiate de cardie; contracții sistolice ale antrului cu dublu rol de amestec ale chimului de secreție gastrică și evacuare; contracții ale întregului stomac.

Stomacul este împărțit în două regiuni distince: proximală: fornix + porțiune din corp și distală: corp + antru + pilor.

Între contracțiile stomacului și ale duodenului există o continuitate datorită unor fibre musculare ce nu se întrerup și datorită distensiei duodenale produsă de evacuarea chimului.

Evacuarea stomacului este ritmică și se realizează prin creșterea tonusului porțiunii proximale și prin contracții peristaltice a celei distale.

Cantitatea neevacuată este retropropulsată în antrul piloric unde este mixată. Această zonă numită "moara pilorică" este importantă pentru alimente solide.

Ritmul evacuării depinde de starea fizico-chimică a chimului (vâscozitate, presiune osmotică, volum, aciditate) și de compoziție. Grăsimile inhibă motilitatea.

Reglarea motilității este realizată de: mecanismul umoral; reflexe murale ce se închid în plexurile intramurale sau cel celiac și reflexe vagale.

Contracțiile de evacuare sunt stimulate de un reflex vago-vagal ce intervine dacă stomacul este prea plin. Factorii psihici intervin în evacuare în sensul că emoțiile negative întârzie evacuarea.

Fiziopatologia secrețiilor digestive

Funcțiile secrețiilor digestive:

- digestivă prin mecanism enzimatic transformă principiile alimentare până la forme absorbabile. Cuprinde: solubilizare în apă; denaturare prin HCl; emulsionare prin săruri biliare.
- antibacteriană prin lizozim și HCl.
- protecția mucoasei față de autodigestie;
- excreția a unor compuși toxici: metale grele; alcool; uree.

Saliva

Saliva este secretată în cantitate de 1 - 1,5 l zilnic de către:

- glandele salivare mari: parotide; submaxilare; sublinguale.
- glandele mici dispersate în mucoasa bucală, în special în zona palatină și bucală.

Compoziția salivei: 99 % apă; substanțe anorganice și organice.

Substanțe anorganice: Na, K, Mg, Cl, HCO_3 ; pH 5,4 - 7,8; saliva este hipotonă; se elimină ioduri în concentrații de zece ori mai multe ca în plasmă; fluorul cu rol anticarie.

Substanțe organice: mucus; amilază salivară; ptialina; substanțe azotate neproteice; glucoză; lipide.

Funcțiile salivei.

- umectarea și lubrefierea gurii prin mucus salivar ce contribuie la formarea bolului alimentar la deglutiție, vorbire și cântare;
- digestia amidonului prin ptialină și amilaza salivară – maltoza;
- solubilizarea unor substanțe care dau gust alimentelor și pot stimula papilele gustative;
- formarea bolului alimentar;
- curățirea cavității bucale și prevenirea dezvoltării excesive de germeni bacterieni;
- anticarie;
- echilibrul hidric prin senzația de sete (vasopresina îi reglează debitul în funcție de hidratarea organismului).

Tulburări de secreție salivară

1. Hipersalivația apare ca: răspuns la condimente și fum de tutun; după parasimpaticomimetice (muscarina; pilocarpina); graviditate; afecțiuni bucale: stomatită (aftoasă, herpetică, intoxicații cu Pb și Hg); angine; abcese amigdalene; procese inflamatorii odontogene; carii dentare, cancer de limbă; afecțiunile urechii mijlocii - excită coarda timpanului; nevralgia de trigemen; boli neurologice: b. Parkinson, turbarea, difteria; afecțiuni digestive: ulcer; cancer gastric; spasmul cardiac; colecistele cronice; dischinezia biliară; colite.

Hipersalivația (sialoreea) determină ptialismul (scurgerea salivei din gură).

Consecințele hipersalivației:

- masticatie deficitară - acrofagie;
- leziuni ale buzelor, dificultăți de vorbire;
- scăderea acidității gastrice;
- influențează tranzitul intestinal;
- aerocolite, dilatație gastrică;
- suferințe la distanțe: sindrom gastro - cardiac; nevroze.

2. Hiposalivația apare după ingerare de lichide sau semilichide; emoții; administrarea de atropină; deshidratare din: transpirații abundente; hemoragii; vărsături (stenoză pilorică); diarei profuze; poliurie din D. Insipid și I R A; boli febrile prelungite; boli cașectice; I.C. avansată; revărsate lichidiene mari în cavități seroase; paralizia facială periferică;

3. Suprimarea completă a secreției salivare – aptialism. Apare în: stomatite cronice - atrofice; boli de collagen; procese degenerative a glandelor salivare; boli de sistem; uneori în menopauză.

Consecințe: uscarea limbii și a mucoasei irigate cu fisurări, inflamații ale glandelor salivare; tulburări de vorbire; carii dentare și edentații bucale; tulburări ale digestiei bucale.

Secreția gastrică

În stomac bolul alimentar este transformat prin îmbibare cu secreția acidă în chim alimentar. Sucul gastric este secretat de glandele fungice (secretă HCl) și cele pilorice care secretă suc alcalin.

Compoziție: substanțe anorganice: Na, K, Ca, HCl și substanțe organice: mucusul gastric; pepsina; labferment (serina); lizozim; urează, mucină; factor intrinsec.

Secreția de HCl

HCl este secretat de către celulele parietale oxintice din glandele mucoase ale corpului și fundului stomacului în urma unui proces care implică fosforilare oxidativă. Celula parietală secretă ioni de H la o concentrație de 3 milioane ori mai mare decât cea serică. Fiecare ion de H este acompaniat de un ion de Clor și de o scădere a ionilor de sodiu.

Gastrina este eliberată de celulele G dispuse de-a lungul celulelor epiteliale de acoperire din porțiunea mijlocie și profundă a glandelor antrale pilorice; secreția este stimulată de neuropeptidul eliberator de gastrină și inhibată de somatostatina. Gastrina stimulează secreția acidă prin creșterea calciului citosolic în celula parietală și prin stimularea eliberării de histamină.

Histamina(H) se găsește în: granulele citoplasmice din mastocite și celule enterocromafin-like (ECL) - celule endocrine epiteliale aflate în glandele oxintice în contact direct cu celulele parietale.

H are rol în stimularea secreției acide gastrice și acționează pe celulele parietale în strânsă legătură cu gastrina și activitatea colinergică. Histamina stimulează secreția acidă prin creșterea cAMP - adenzinmonofosfat ciclic, activând proteazele dependente de AMPc.

Stimulul fiziologic esențial în stimularea secreției acide este ingestia de alimente. Secreția acidă este stimulată și de: cafea; alcool; Ca intravenos(stimulează secreția acidă gastrică; foarte puțin gastrină serică); Ca oral stimulează secreția acidă direct fără o creștere a Ca și gastrinei serice.

Inhibarea secreției acide gastrice este determinată de: prezența acidului în stomac sau duoden; hiperglicemie; soluții hipertone; grăsimi în duoden; somatostatina eliberată de celulele D, celulele endocrine ale mucoasei antrale; secretina, peptidul gastroinhibitor GIP; peptidul intestinal vasoactiv VIP; enteroglucagonul;

Pepsinele

Împreună cu acțiunea corozivă a acidului gastric, pepsinele sunt răspunzătoare de leziunea tisulară din ulcer; acidul gastric catalizează clivajul moleculelor inactive de pepsinogen în pepsina activă; pH acid este propice activării pepsinelor - 2,0; sunt inactivate la un pH alcalin sau neutru.

Apărarea mucoasei este asigurată de:

- **mucusul gastric**
- **ionii de bicarbonat**
- **prostaglandinele endogene**
- **irigația mucoasei**

Ulcerul gastro- duodenal

Etiologia ulcerului este plurifactorială, având la baza formării, factori care scad rezistența mucoasei sau agenți agresivi, fie foarte puternici fie cu acțiune de lungă durată.

Ulcerul peptic apare când există o balanță nefavorabilă între secreția de acid și pepsină și mecanismele de apărare ale mucoasei (mecanism important). Infecția cu *H.pylori* este asociată cu risc crescut de ulcerații (95-100% în UD și 75-85% în UG). Doar 15-20% din cei infestați cu *H. pylori* dezvoltă ulcer, fapt ce pledează și pentru implicarea altor factori.

Ulcerul duodenal apare la 6 - 15 % din populație. Caracteristici: pe primul loc se află hipersecreția gastrică absolută; majoritatea prezintă secreția acidă normală; la stimulare prezintă creșteri ale secreției de pepsină și PGI serice; concentrația gastrinei serice a jeun este normală; crește secreția de gastrină ca răspuns la mesele cu conținut proteic; cresc secreția acidă gastrică după administrarea de gastrină; au tendința de golire mai rapidă a stomacului, asociat cu hipersecreție acidă gastrică, duce la descărcarea unei cantități mai mari de acid gastric în duoden; acidifierea duodenului determină reducerea secreției de bicarbonat.

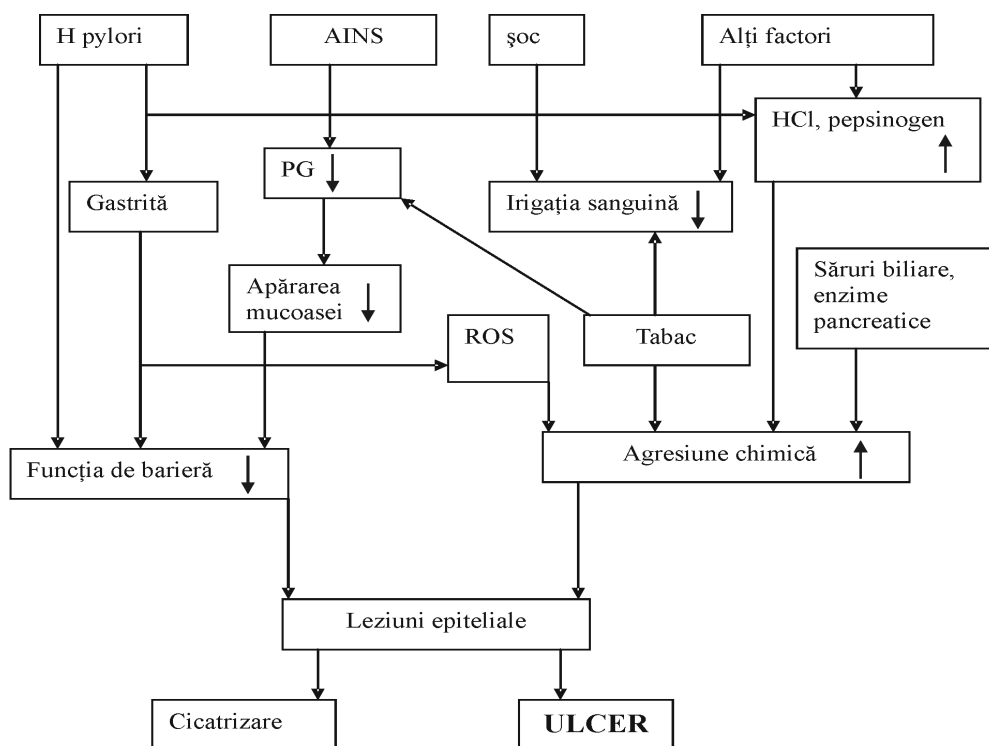
Factorii genetici sunt de 3 ori mai frecvente la rudele pacienților (gradul I); au frecvent gr. OI nesecretoare; au incidența crescută a Ag HLA - B5 (bărbații albi).

Fumatul determină inhibarea secreției pancreatice de bicarbonat de către nicotină și golirea accelerată a stomacului.

Alți factori sunt cei legați de incidența crescută a ulcerului duodenal la cei cu IRC, ciroză alcoolică, transplant renal, hiperparatiroidism, BPOC, tumori secretante de gastrină (gastrinom, sindr. Zollinger Ellison), mastocitoză sistemică sau bazofia cu concentrații crescute de histamină.

Factori psihici: anxietate cronică, stresul psihic pot exacerba activitatea ulcerului. **Șocul postoperator** prin concentrațiile plasmatice crescute de cortizol și tulburările de irigație ale mucoasei.

Helicobacter pylori - s-a demonstrat prezența lui la 90 - 95 % din U.D. și 60 - 70 % din U.G.: bacil gram - negativ spiraliform; trăiește în mucusul gelatiniform; este factor etiologic important în patogenia gastritei cronice și U.D. *H. pylori* produce proteine care îi mediază și facilitează acțiunea agresivă: *ureaza* catalizează hidroliza ureei în amoniac și CO₂; *proteine de suprafață* cu rol chemotactic pentru PMN și monocite și factor activator al trombocitelor cu efect proinflamator; *proteaze și fosfolipaze* care degradează complexul glicoproteic lipidic din stratul de mucus; *adezină* ce facilitează atașarea microorganismului de celulele epiteliale gastrice.



reesterificarea acizilor grași) și *eliberarea produșilor de absorbție* în circulația limfatică sau sanguină.

Diferite mecanisme pot interveni la nivelul acestui proces: reducerea suprafeței absorbtive (rezecții intestinale by-pass) reducerea timpului de contact al chimului alimentar cu mucoasa sau alterări structurale ale mucoasei intestinale; tulburarea metabolismului intracelular din a beta lipoproteinemie; blocarea transportului intracelular și a procesului de eliberare a produșilor de absorbție în circulația limfatică și sanguină.

Malabsorbția poate fi globală, interesând mai multe principii alimentare (enteropatia glutenică) sau selectivă interesând un anumit element nutritiv (boli cu determinism genetic care afectează un anumit sistem de transport și interesează aminoacizii, monozaharide, vitamine, electroliții)

3. Exudația intestinală se produce prin: leziuni distructive ale epiteliului intestinal (rectocolita hemoragică, boala Crohn); creșterea presiunii în circulația limfatică (ICD, pericardită constrictivă, limfoame, boală Crohn, TBC intestinală); distrofia rețelei limfatice intestinale: limfangiectazia intestinală. În aceste afecțiuni apare un proces de exudație a proteinelor, lipidelor și electroliților prin mucoasa intestinală.

2. Popularea bacteriană intestinală

Anumite condiții patologice induc modificarea statusului bacteriologic normal al intestinului (disbioză) cu popularea intestinului proximal cu floră de tip fecal, cu schimbarea raportului între diferitele specii bacteriene la nivelul colonului și prezența de germeni facultativ patogeni în coprocultură. Flora microbiană poate determina: malabsorbție proteică prin metabolizarea bacteriană a proteinelor; malabsorbția carbohidraților prin consum competitiv; malabsorbție a lipidelor prin deconjugarea sărurilor biliare și steatoree; malabsorbția vit. B12 prin consum competitiv; tulburarea metabolismului apei și electroliților prin diaree.

XIV.3. Fiziopatologia pancreasului exocrin

Insuficiența pancreatică exocrină

Desfășurarea digestiei în lumenul intestinal presupune prezența obligatorie a secreției pancreatice exocrine. Modificările cantitative și/sau calitative ale sucului pancreatic tulbură procesul de digestie și absorbție. Manifestările clinice ale insuficienței pancreatice apar tardiv datorită unei mari rezerve funcționale a pancreasului.

Clasificarea insuficienței pancreatice exocrine (IPE):

- IPE globală (pancreatita cronică) sau parțială (deficite enzimatice selective)
- IPE organică (prin tulburări ale secreției și/sau excreției) și funcțională
- IPE acută sau cronică
- IPE clinic inaparentă (dovedită prin teste funcționale) și clinic manifestă (parenchim funcțional restant sub 10%).

Etiologia insuficienței pancreatice exocrine

1. IPE de cauze congenitale/ereditare:

- fibroza chistică a pancreasului (mucoviscidoza);
- pancreatita cronică ereditară;

- deficite enzimatice izolate: lipază, colipază, tripsinogen, enterokinază);
- deficitul de alfa1-antitripsină;

2. IPE de cauze dobândite

- procese patologice acute: pancreatita acută, traumatisme abdominale, rezecții pancreatice);
- pancreatita cronică (alcoolică, obstructivă);
- alte procese ce determină IPE secundară: intervenții chirurgicale: vagotonice, rezecții gastrice; boli intestinale: boli hepatobiliare, tumori ale pancreasului exocrin și endocrin).

Cea mai frecventă cauză de insuficiență pancreatică exocrină la copil este fibroza chistică a pancreasului, iar la adult alcoolismul cronic (60-90% din cazuri).

În continuare vor fi expuse principalele mecanisme etiopatogenetice de apariție a IPE în diferite circumstanțe etiologice.

Fibroza chistică a pancreasului (mucoviscidoza)

Este cea mai frecventă boală genetică letală la populația de rasă albă. Se transmite ereditar autosomal recesiv, defectul genetic constând în mutații ale unor gene localizate pe cromozomul 7, genă care codifică o proteină (CTFR-cystic fibros transmembrane conductance regulator) care funcționează ca reglator al canalelor de clor. Alterarea transportului ionic transmembranar determină hidratarea insuficientă intraluminală a moleculelor cu apariția unui mucus vâscos, aderent, care obstruează canalele de secreție. Organele afectate în principal sunt plămânul și pancreasul.

La nivelul pancreasului obstrucția canaliculară prin secreția vâscoasă determină dilatarea și ruperea acinilor cu eliberarea de enzime proteolitice și autodigestia organului, cu înlocuirea progresivă a parenchimului acinar cu chiste și țesut fibros. Secreția de enzime pancreatice se reduce progresiv, fiind urmată de maldigestie și malabsorbție pentru lipide, proteine și amidon. În timp se conturează un sindrom diareic și malabsorbțiv cronic cu steatoree și carențe multiple: lipide, proteine, hidrați de carbon, vitamine liposolubile (A,D,E,K) și electroliți.

Pancreatita acută

Pancreatita acută este o boală plurietiologică, cele mai frecvente cauze fiind litiaza biliară și abuzul de alcool. Mecanismul răspunzător de apariția bolii este un proces de activare enzimatică și autodigestie pancreatică, la care se adaugă un răspuns inflamator pancreatic și extrapancreatic.

Două mecanisme majore patogenetice sunt acceptate în prezent: activarea enzimelor pancreatice în sistemul canalar sau spațiile intercelulare și activarea intracelulară a acestora. În desfășurarea proceselor fiziopatologice din pancreatita acută locul central îl deține activarea tripsinei care ulterior activează și alte enzime cu declanșarea procesului de autodigestie:

- chimotripsina determină edem și alterații vasculare;

- fosfolipaza A2 – necroza parenchimului pancreatic și a țesutului grăsos, hidroliza fosfolipidelor membranare cu producere de lizolecitină (citotoxic) și acid arahidonic;
 - elastaza duce la alterații vasculare și hemoragii;
 - eliberarea de lipază peripancreatic duce la steatonecroză;
 - activarea sistemului kalikreină – kinine determină inflamație și edem.
- Apar și manifestări sistemice: șoc, insuficiență respiratorie, IRA, CID

Pancreatita cronică

Patogenia pancreatitei cronice etanolică este caracterizată prin modificări ale sucului pancreatic: creșterea conținutului de enzime și proteine în suc pancreatic; acestea au o mare afinitate pentru ionii de calciu și duc la apariția unor precipitate proteice intracaniculare, scăderea secreției de citrat (chelează calciu); scăderea secreției de bicarbonat; scăderea pH-ului; creșterea lactoferinei; scăderea litostatinei, glicoproteină ce împiedică creșterea și nucleația cristalelor de carbonat de calciu.

Aceste modificări ale sucului pancreatic determină apariția litiazei canaliculare cu creșterea presiunii intraductale, ruperea pereților și revărsarea sucului pancreatic urmată de activarea enzimatică. Alcoolul are și efect toxic direct asupra parenchimului pancreatic.

Pancreatita cronică obstructivă

Patogenie: hipertensiune intraductală determinată de chiste, pseudochiste, tumori pancreatice, oddite, procese patologice duodenale. Extravazarea sucului pancreatic duce la aceleași procese ca în cazul pancreatitei acute, având ca și consecință distrucția parenchimului acinar și fibroză secundară.

XIV.4. Fiziopatologia sindroamelor hepatice

Patogeneza ascitei

Ascita este definită ca acumularea de lichid în cavitatea peritoneală (din limba greacă ascos=burdof, sac).

Cauzele ascitei sunt:

- A. **Cauze frecvente:** ciroza hepatică (75-78 % din cazuri); neoplasme primitive (hepatic, peritoneu) sau determinări secundare peritoneale (cancere digestive, cancere genitale – mai ales cancerul ovarian); tuberculoza peritoneală; afecțiuni cardiace: insuficiența cardiacă, pericardita constrictivă.
- B. **Cauze rare:** peritonita microbiană (E.coli, pneumococ); hipoalbuminemia: sindromul nefrotic, enteropatia cu pierdere de proteine; HTP de origine prehepatică(tromboza venei porte); HTP de origine suprahepatică(sindromul

Budd-Chiari); obstacole în circulația hepatică; boli pancreatice: pancreatita acută; sindromul Demon-Meigs (tumoră benignă de ovar cu ascită și hidrotorax).

Factorii patogenetici ce perturbă reabsorbția lichidului din cavitatea peritoneală sunt:

- *hipoalbuminemia* cu scăderea presiunii coloidosmotice a plasmei;
- *hipertensiunea portală*, care intervine prin: creșterea presiunii la nivelul capilarelor splahnice cu transvazarea unei cantități mai mari de lichid din segmentul arterial și diminuarea resorbției în segmentul venos;
- *retenția hidrosalină*: acumularea de sodiu și apă în spațiul extravascular duce la diminuarea debitului sanguin renal și cerebral având ca și consecințe: excitarea aparatului juxtaglomerular cu stimularea sistemului renină – angiotensină – aldosteron cu hiperaldosteronism secundar și hipersecreția de ADH consecutivă hiperosmolarității indusă de reabsorbția crescută de sodiu. La mecanismele menționate se adaugă inactivarea hepatică deficitară a aldosteronului ADH.
- *tulburarea circulației limfatice* cu exudarea unei părți din limfă în cavitatea peritoneală.
- *creșterea permeabilității capilare peritoneale* cu trecerea apei și proteinelor în cavitatea peritoneală.

Sindromul de hipertensiune portală

Sindromul de hipertensiune portală (HTP) este caracterizat prin creșterea cronică permanentă a presiunii în sistemul venos port peste 10 mmHg, cu formarea de colaterale portosistemice. Clasificarea cea mai uzitară a HTP este cea care ține cont de sediul obstacolului. Cele mai frecvente cauze de HTP sunt:

- **prehepatic:** tromboza venei porte sau a venei splenice; malformații ale venei porte (atrezie, stenoze, cuduri); cavernom portal; compresii ale venei porte (tumori, adenopatii, chiste);
- **intrahepatic presinudoidal:** fibroza hepatică congenitală; ciroza biliară primitivă; boala Hodgking; boli mieloproliferative; sarcoidoza; schistosomiază.
- **intrahepatic sinusoidal și postsinusoidal:** ciroza hepatică; boala venoocluzivă.
- **posthepatic:** tromboza venelor suprahepatice (sindrom Budd-Chiari); tromboza venei cave inferioare; pericardita constrictivă; insuficiența cardiacă dreaptă.

Consecințele fiziopatologice ale HTP

1. Circulația colaterală

Obstrucția circulației portale determină dezvoltarea colateralelor portosistemice, prin deschiderea canalelor vasculare preexistente care conectează sistemul venos port cu sistemul venos cav inferior și superior.

2. **Gastropatia congestică portală** este consecința dilatațiilor vasculare localizate în musculara mucoasei și submucoasă, cu risc de hemoragie digestivă superioară.

3. **Splenomegalia congestivă**

4. **Ascita:** creșterea presiunii sinusoidale determină extravazarea fluidelor și proteinelor cu acumularea de lichid în cavitatea peritoneală.
5. **Scăderea debitului portal hepatic.**

Sindromul icteric

Sindromul icteric este caracterizat clinic prin colorația galbenă a tegumentelor și mucoaselor ca urmare a depunerii bilirubinei și din punct de vedere biologic prin creșterea nivelului seric al bilirubinei peste 2,5 mg/dl.

Sursa de bilirubină : 80% din eritrocitele îmbătrânite(120 zile), care sunt distruse de celulele reticulului endotelial. Alte surse de bilirubină sunt reprezentate de: eritropoeiza inefficientă provenită din distrugerea eritrocitelor în curs de maturizare în măduva osoasă și din metabolismul altor proteine ce conțin ce hem ca citocromii hepatici, mioglobina musculară și enzime.

Bilirubina este produsul final de metabolism al hemoglobinei. Bilirubina neconjugată (insolubilă în apă) circulă în plasmă legată necovalent de albumină. În ficat ea este transportată la nivelul reticulului endoplasmatic unde are loc conjugarea cu acidul glucuronic.

Metabolismul hepatic al bilirubinei cuprinde: preluarea hepatică, conjugarea și excreția în bilă.

Bilirubina ajunge prin bilă în duoden, de unde va fi excretată nemodificată prin scaun sau va fi metabolizată de către bacteriile ileale și colonice la urobilinogen și produșii lui. Urobilinogenul este reabsorbit, ajunge în circulația portală, o parte este preluat de ficat și este excretat prin bilă, iar o parte ocolește ficatul și va fi excretat prin rinichi. iar o parte este transformat în colon în stercobilinogen și este eliminat prin fecale. Ubg-ul crește în boli hepatocelulare în care prelucrarea și excreția hepatică este deficitară și în hemoliză, produs de bilirubina indirectă. Ubg-ul scade în coleastă, obstrucție biliară și de cauză extra hepatică când interferează cu faza intestinală a metabolismului bilirubinei.

Excreția renală a bilirubinei este nesemnificativă în condiții fiziologice (nu se găsește la doze testabile).

După etapa metabolică afectată se disting:

Clasificarea icterelor:

I. Ictere prehepatocitare:

- hiperproducție de bilirubină, poate fi cauzată de: hemoliză intra și extra vasculară și hemoglobinopatii.
- afectarea preluării hepatice apare după: medicamente (acidul flavaspidic și substanțe de contrast) și sindrom Gilbert.

II. Ictere hepatocitare sunt urmarea alterării conjugării și/sau excreției.

Afectarea conjugării bilirubinei apare prin :

- o prin scăderea activității bilirubin-glucuronil transferază în icterul neonatal.
- o ictere congenitale prin deficit de conjugare: sindroamele Gilbert și Crigler-Najar;

- o ictere congenitale prin deficit de excreție: sindroamele Dubin-Johnson și Rotor;
- o în boli ca: hepatite acute și cronice, ciroza,
- o alcool, medicamente: tetraciclina, izoniazidă, CCl₄, etc. ,icterul recurent din sarcină, icterul postoperator.

II. Ictere posthepatocitare(obstructive sau colestatice): tulburări în eliminarea bilirubinei:canalicule-ductule-căi biliare, cauzate de:

- medicamente: anticoncepționale-litiaza căii biliare principale
- neoplasme: cancer de cap de pancreas, ampulom Vaterian, neoplasm de coledocian;
- cauze rare: paraziți inclavați în CBP, obstrucții congenitale, pancreatite.

Mecanisme fiziopatologice de producere a icterului

A. Icterele prehepatocitare

Au la bază supraproducția de bilirubină determinată de hemoliză, care depășește capacitatea de epurare a ficatului. În aceste condiții crește nivelul plasmatic al bilirubinei neconjugate cu depunerea în țesuturi și apariția icterului.

B. Icterele hepatocitare

Se instalează prin defecte de captare, conjugare și excretare a bilirubinei la nivelul hepatocitului.

Ictere hepatocitare ereditare:

- o prin tulburarea captării hepatice a bilirubinei – mecanismul intervine la o parte din bolnavii cu sindrom Gilbert;
- o prin alterarea glucurono-conjugării – se caracterizează printr-o activitate insuficientă a UDP-glucuronil-transferazei microzomale, având ca rezultat creșterea nivelului plasmatic al bilirubinei neconjugate. Cele mai frecvente sunt: sindromul Gilbert, Sindromul Crigler- Najar tip I și II;
- o prin anomalii ale procesului de excreție a bilirubinei – sindromul Dubin-Johnson (Icterul cronic idiopaatic) boală autosomal recesivă; sindromul Rotor.

Ictere hepatocitare dobândite din:

- hepatitele (acute și cronice) și ciroza hepatică;
- medicamentele (novobiocină, cloramfenicol, vit.K);
- icterul recurent din cadrul sarcinii;
- icterul postoperator apare după intervențiile chirurgicale laborioase prin hiperproducție de bilirubină (hemoliză) și prin alterarea pasajului hepatocitar al pigmentului (indus de hipotensiune, hipoxie, anestezice, infecții).

Icterele posthepatocitare (obstructive, colestatice) sunt determinate de obstacole la nivelul căilor biliare intra- și extrahepatice.

Datorită obstacolului bila nu poate fi excretată și se acumulează în căile biliare și hepatocite, cu creșterea ulterioară în ser a nivelului bilirubinei conjugate.

Obstacolul în calea eliminării bilei în intestin determină reducerea eliminării acizilor biliari la acest nivel. Ca urmare apare un deficit de emulsificare a grăsimilor cu steatoză secundară.

Consecința steatoreei este apariția unui sindrom malabsorbtiv caracterizat prin: scăderea în greutate; pigmentarea tegumentelor; creșterea colesterolului; deficit de absorbție al vitaminei A: hemeralopie, tulburări retiniene; deficit de absorbție al vitaminei D: malabsorbția calciului, osteomalacie, fracturi; deficit de absorbție al vitaminei K: tulburări de coagulare; deficit de absorbție al vitaminei E: hiperreflexie, ataxie, neuropatie periferică.

Insuficiența hepatică

IH este un sindrom caracterizat prin reducerea brutală sau progresivă a funcțiilor hepatice, cu consecințe metabolice complexe. Spectrul etiologic este variat, cauzele cele mai frecvente fiind hepatitele virale, toxice și medicamentoase.

Etiologia sindromului de IH cuprinde:

- hepatite acute virale: hepatita acută A, hepatita acută B; coinfecția sau suprainfecția hepatitei B cu virusul D; hepatita acută C (mai ales infecția dublă B+C); hepatita acută E; hepatita acută G.
- hepatite acute toxice și medicamentoase;
- cauze vasculare: necroza hepatocelulară hipoxică; infiltrația malignă masivă a ficatului; obstrucția venelor hepatice (sindrom Budd-Chiari, boală venoocluzivă)
- alte cauze: infecții virale (altele decât hepatitele virale) la pacienții imunocompromiși: herpes, citomegalic, virusul Epstein-Barr, adenovirusuri; boala Wilson; hepatita autoimună; transplantul hepatic.

Din punct de vedere patogenetic IH se caracterizează prin prăbușirea funcțiilor hepatocelulare datorită unei necroze masive a hepatocitelor, cu instalarea unor tulburări metabolice complexe; tulburări ale echilibrului acidobazic și hidroelectrolitic, HTP, sindrom ascitic, tulburări neurologice, etc.

XIV.5. Fiziopatologia secreției și excreției biliare

Hepatocitele elaborează în permanență bilă, care este stocată în colecist, iar în perioadele digestive este evacuată în duoden.

Dischineziile biliare

Din punct de vedere etiologic sunt descrise:

Dischinezia biliară primară, funcțională: survine pe căi biliare indeme, însoțind de regulă afecțiuni inflamatorii abdominale (anexite, apendicită cronică), afecțiuni de vecinătate (ulcerul duodenal, staza duodenală, lambliaza), la pacienții cu stomac operat sau boli neuroendocrine.

Dischinezia biliară secundară este cel mai frecvent întâlnită în practica curentă. Poate fi determinată de afecțiuni ale tractului biliar (anomalii anatomice, inflamații, colecistoze) sau afecțiuni hepatice (hepatitele acute).

Din punct de vedere al segmentului anatomic al căilor biliare extrahepatice afectat se descriu:

- a. *dischinezii ale veziculei biliare:*

- *hipertonia veziculară* caracterizată prin contracții interdigestive mai puternice și prelungite și contracții postprandiale puternice; poate fi autonomă sau asociată cu hipertonia infundibulocistică.
- *hiperkinezia veziculară*: hiperexcitabilitate și hipercontractilitate cu golire la stimuli colecisto-kinetici minimali urmate de creșterea bruscă a presiunii în calea biliară principală cu apariția durerii.
- *hipotonia* (reducerea activității contractile)
- *hipokinezia veziculară* (evacuare incompletă și întârziată este asociată hipotoniei)

b) *dischinezia infundibulo-cistică*: este o dischinezie pe fond organic secundară unei anomalii infundibulo-cistice care evoluează cu mecanism de supapă: umplerea vezicii este posibilă dar apare rezistență la evacuare. Inițial este de tip hipertonic (vezică globuloasă de luptă), ulterior apare hipotonia (colecist voluminos piriform).

c) *dischineziile sfincterului Oddi*:

- *hipertonia oddiană* constă în contracția permanentă a sfincterului, cu împiedicarea evacuării bilei în duoden. Poate surveni pe un sfincter intact anatomic (după colecistectomie, la cei cu colon iritabil, distonie neurovegetativă) sau la pacienți cu stenoze ale papilei lui Vater.
- *hipotonia oddiană* determină scurgerea continuă a bilei în duoden (la vârstnici, după colecistectomie sau extragerea de calculi coledocieni).

Colica biliară este cea mai frecventă durere paroxistică abdominală, determinată de o suferință a colecistului (litiază, inflamații, dischinezii hipertone), coledocului (litiază, inflamație, stenoză) sau ambelor segmente.

Mecanism patogenic: contracția violentă a colecistului ce pune în tensiune peretele vezicular datorită unui obstacol subiacent (funcțional sau organic). Circumstanțele menționate determină excitarea plexului nervos perivezicular care are legături cu ramificații ale nervilor intercostali (iradierea în spate a durerii), nervul splahnici (iradiere interscapulovertebrală) și nervul frenic drept (iradiere în umărul drept). În modularea colicii intervin reactivitatea individuală care este mai mare la cei cu distonie vegetativă, nevrotici și spasmofilici, tonusul vagal (mai frecventă noaptea) și factori endocrini (mai frecvent premenstrual).

Patogeneza litiazei biliare

Calculii biliari pot fi colesterolici sau pigmentari. Formarea lor necesită anumite condiții litogene și un interval de timp variabil.

Patogeneza litiazei biliare colesterolice

Formarea calculilor de colesterol este consecința coexistenței a trei procese:

- suprasaturarea în colesterol a bilei care se face prin creșterea secreției de colesterol sau scăderea secreției de acizi biliari sau fosfolipide;

- nucleerea cristalelor de colesterol se produce când bila este suprasaturată în colesterol și precipitarea acestora pe factorii de nucleere: cristale de carbonat de calciu, celule descumate, fragmente sau ouă de paraziți, corpi bacterieni.
- hipomotilitatea veziculară favorizează formarea și creșterea în volum a calculilor.

Patogeneza litiazei biliare pigmentare

Calculii pigmentari se formează în condițiile unor cantități mari de bilirubină neconjugată sau monoconjugată în bilă. Aceasta fiind insolubilă precipită. Calculii pigmentari negri “metabolici” se formează în bila sterilă la persoanele vârstnice și la pacienții cu anemii hemolitice sau ciroză hepatică alcoolică. Calculii pigmentari bruni (infecțioși, de stază se formează în condițiile stazei și infecției bilei. Infecția biliară determină hipersecreția de mucină și stimulează deconjugarea bilirubinei în bilă prin beta-glicuronidaza bacteriană.

XV. APARATUL RESPIRATOR

Respirația este procesul prin care se asigură oxigenul necesar arderilor tisulare (și care au loc la nivelul mitocondriilor celulare) și se elimină CO_2 ca rezultat al lor. Se poate considera că aportul de O_2 atmosferic la celulele organismului și eliminarea CO_2 în mediul înconjurător parcurge 3 etape :

- **etapa pulmonară** care se referă la schimbul gazos dintre mediul înconjurător și sângele din capilarele pulmonare (respirație pulmonară);
- **etapa sanguină** care cuprinde transportul gazelor respiratorii de către sânge de la plămâni la țesuturi și invers;
- **etapa celulară** care asigură schimbul gazos între sânge și țesuturi (respirație celulară);

Reglarea ventilației se face prin mecanism nervos(automat și voluntar) și mecanism umoral(O_2 , CO_2 , H).

Răspunsul ventilator la stimuli:

- la *stimulul hipoxic* se răspunde în două faze: până la o valoare prag a PO_2 de 70-80 este puțin modificat și crește rapid la o scădere sub această valoare. Ventilația nu se adaptează la hipoxia de durată, fapt important în insuficiența respiratorie cronică și nici la hipoxia de altitudine.
- la *stimulul hipercapnic* răspunsul ventilator este precoce; în situații persistente se produce o ajustare a sensibilității receptorilor.

I. Respirația pulmonară este realizată de către 3 mecanisme :

Ventilația pulmonară este procesul prin care se realizează un flux de aer alternativ între mediul înconjurător și alveole, flux care aduce în spațiile aeriene aer atmosferic mai bogat în O_2 și practic lipsit de CO_2 și elimină la exterior aer alveolar sărăcit în O_2 și încărcat cu CO_2 ; Mecanica ventilatorie este ilustrată prin parametrii respiratori statici(volume și capacități , complianță) și parametrii respiratori dinamici(rezistența la flux, traverșiul ventilator, debite).

Perfuzia cu sânge a capilarelor pulmonare este efectuată de sângele venos amestecat (provenit din toate teritoriile organismului), trimis de inima dreaptă cu un debit de 5-8 litri/minut în repaus (circulația pulmonară fiind dispusă în serie cu cea sistemică primește în întregime debitul cardiac), la o presiune de numai 1/7-1/8 din cea a circulației sistemice (deci patul vascular pulmonar opune o rezistență mult mai mică la fluxul sanguin decât cel sistemic);

Schimbul gazos în plămâni, de fapt la nivelul membranei alveolo-capilare este determinat de diferențele dintre presiunile parțiale ale O_2 și ale CO_2 .

Valori normale:

- în aerul alveolar: PAO_2 - 100mmHg, PACO_2 - 40mmHg;
- în sângele capilar: PO_2 - 40mmHg, P CO_2 -47mmHg,

II. Etapa circulatorie constă în transportul gazelor de la plămân la țesuturi și invers. Transportul O_2 se face sub formă dizolvată în plasmă și sub formă de oxiHb. La o presiune de 100mmHg este dizolvată o cantitate de 0,3 ml%. O moleculă de Hb

fixează 4 molecule de O_2 . 1g Hb fixează 1,39ml deci sângele poate să transporte cca 20ml $O_2\%$.

Ajuns la nivelul mitocondriilor O_2 este utilizat în cea mai mare parte ca acceptor de electroni proveniți dintr-un lanț de reacții de degradare oxidativă a substanțelor generatoare de energie. Transferul hidrogenului se face cu ajutorul enzimelor care alcătuiesc lanțul respirator.

La realizarea funcției respiratorii participă printr-o activitate corelată plămânii, aparatul cardio-vascular, cantitatea de hemoglobină din sânge și țesuturile prin integritatea lor morfologică și prin funcționarea optimă a proceselor de oxidoreducere din lanțul respirator, cuplată cu procesul de fosforilare oxidativă.

Perturbarea unuia sau mai multor procese de care depinde aportul, transportul și utilizarea oxigenului și eliminarea CO_2 poate duce la stări patologice. Acestea sunt reprezentate de stările de **hipoxie** (deficit de O_2 la nivel tisular) și de **hipercapnie** (creșterea presiunii pCO_2 în sângele arterial peste 40 mmHg).

Deci, hipoxia este o stare patologică caracterizată prin deficit de O_2 la nivel tisular. Se instalează prin perturbarea unor procese și factori de care depinde aportul, transportul și utilizarea O_2 la nivel mitocondrial și eliminarea CO_2 în mediul ambiant.

Clasificarea hipoxiilor

1. Insuficiență de O_2 prin :

- prin tulburări de aport: hipoxie hipoxemică (arterială);
- prin scăderea $p O_2$ în aerul atmosferic: hipoxie hipoxică;
- prin scăderea presiunii atmosferice: hipoxie hipobarică,
- prin scăderea oxigenării sângelui la nivelul plămânului: hipoxie pneumogenă care apare prin :
 - a) hipoventilație alveolară,
 - b) prin tulburarea difuziunii alveolocapilare,
 - c) prin tulburarea perfuziei,
 - d) prin tulburarea raportului ventilației/perfuzie,
 - e) prin amestecarea arterio-venoasă a sângelui (shunt).

2. Insuficiență de O_2 prin tulburări ale transportului de gaze în sânge: hipoxie de transport.

3. Insuficiență de O_2 prin tulburarea etapei tisulare a respirației: hipoxie de utilizare, cu o formă particulară hipoxia histotoxică, prin blocarea enzimelor lanțului respirator.

Suferința aparatului respirator se manifestă prin scăderea presiunii parțiale a O_2 în sângele arterial (PaO_2), cu sau fără creșterea presiunii parțiale a CO_2 .

Scăderea $Pa O_2$ = hipoxemie; creșterea $PaCO_2$ = hipercapnie; scăderea CO_2 = hipocapnie.

Mecanismele de adaptare-compensare declanșate de hipoxie:

A. Mecanisme ce mențin homeostazia gazelor respiratorii în sânge:

1. **Imediate:** hiperventilație; tahicardia; redistribuirea volumului sanguin circulant efectiv cu “centralizarea circulației” (vasodilatația coronariană și cerebrală cu vasoconstricție generalizată); mobilizarea sângelui de rezervă din plexurile subpapilare

și splahnice; eritrodiabază cu lansarea elementelor mature ale seriei roșii, preformate în măduvă;

2. **Tardive:** stimularea eritropoezei prin hipersecreție de eritropoetină renală și extrarenală indusă de hipoxie;

B. Mecanisme de adaptare tisulară la aport scăzut de O_2

1. **Imediate:** creșterea debitului sanguin local; creșterea disocierii oxihemoglobinei sub acțiunea; creșterea pCO_2 (efect Bohr); creșterea 2, 3 difosfogliceratului(2,3DPG); creșterea H^+ (scăderea ph); creșterea temperaturii locale;

2. **Tardive:** creșterea numărului de mitocondrii; creșterea activității sistemelor enzimatice ale lanțului respirator și al fosforilărilor oxidative prin intensificarea centrilor catalitici activi și a afinității pentru substrat;

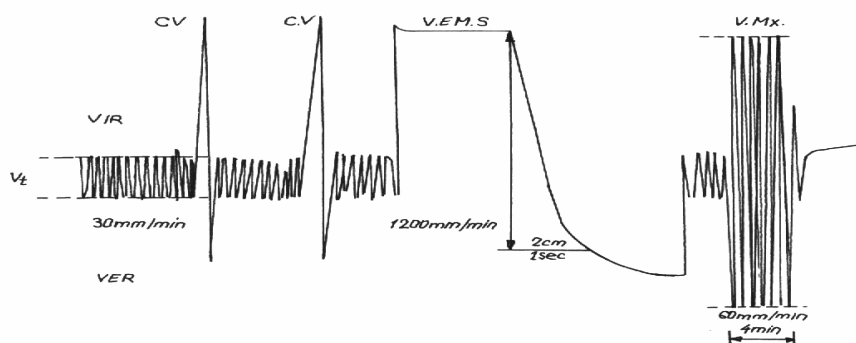
Afectarea funcției respiratorii se realizează prin:

- tulburări de ventilație;
- tulburări ale circulației pulmonare;
- tulburări ale schimbului gazos.

XV.1. Tulburări de ventilație

Prin ventilație se asigură înlocuirea O_2 preluat de sânge prin capilarele pulmonare și se elimină CO_2 . Ventilația se desfășoară în 2 timpi: ventilația internă și ventilația externă.

C



1

Cauzele disfuncțiilor ventilatorii:

a) Tulburarea pompei toracice:

- cauze centrale (poliomielită, traumatisme, tumori și tromboze cerebrale și medulare, intoxicații medicamentoase cu barbiturice și opiacee;
- boli neuromusculare: poliomielită, curarizare, miastenie, hipopotasemie;
- boli ale cutiei toracice: toracoplastii, cifoscolioze, sclerodermie, fracturi costale,
- boli mediastinale

Mecanism: diminuarea excursiilor respiratorii cu scăderea ventilației externe.

b) tulburări ale elasticității pleuro pulmonare: fibroze pleuro pulmonare; pleurezia și pneumotoraxul; silicoza; TBC; pneumectomii; astm bronșic; bronșită cronică; obstacole pe căile respiratorii; emfizem pulmonar.

Mecanism: modificarea raportului V/P.

c) boli ale bronhiilor mici și bronhiolilor: bronșită cronică, bronhopneumonia emfizem pulmonar. Mecanism: alveole perfuzate și neventilate.

d) boli ale parenchimului pulmonar cu reducerea elasticității pulmonare: fibroze interstițiale, sechele pleurale, retracții și deformări toracice.

Mecanism: distribuție neuniformă.

e) boli vasculare pulmonare secundare unor boli de parenchim: fibroze, bronhopneumonie, microtromboze pulmonare. Mecanism: alveole ventilate dar neperfuzate.

Disfuncțiile ventilatorii sunt de tip obstructiv și de tip restrictiv.

Disfuncțiile ventilatorii obstructive sunt caracterizate de scăderea debitului expirator cu VEMS și DEF₂₅₋₇₅ scăzute; CPT este normală sau crescută; VR este crescut prin sechestrarea aerului; raportul VR/CPT este mărit; CV este scăzută datorită creșterii VR. Cele mai frecvente afecțiuni obstructive sunt: astmul, BPOC, bronșiectazia, fibroza chistică, bronșiolita.

Cât privește gazele sanguine, în funcție de gradul obstrucției scade PaO₂ (75 – 100 mmHg) scade saturația în O₂ a Hb (85 – 93 %) și crește sau este normală PaCO₂ cu pH normal.

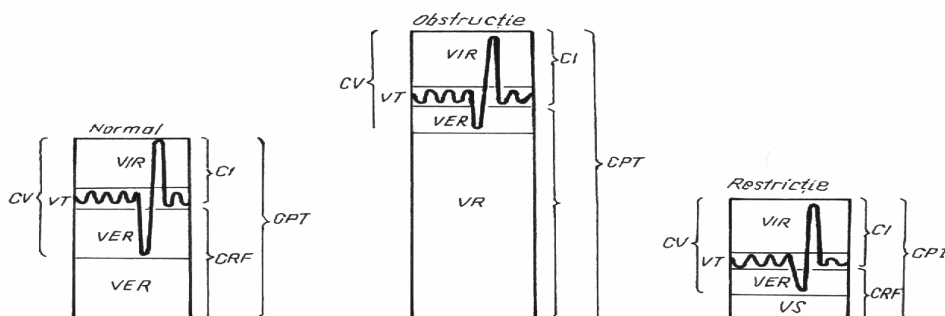
Disfuncțiile ventilatorii restrictive se grupează după localizarea procesului patologic: în forme parenchimotoase și forme extraparenchimotoase.

Elementul comun este reprezentat de scăderea volumelor pulmonare: CPT și CV. Ca-
uze:

- sarcoidoza, fibroza pulmonară idiopatică, pneumoconioza, boală pulmonară interstițială.
- neuromusculare: pareze, paralizii diafragmatice, miastenienie, sindrom Guillain-Barre, distrofie musculară, afectarea coloanei cervicale;
- boli ale cutiei toracice: toracoplastii, cifoscolioze, sclerodermie, fracturi costale, spondilită anchilopoietică.

Forme mixte care combină cele două tipuri.

Fig.XV.1. Capacități și volume pulmonare în disfuncții respiratorii



XV.2. Tulburări ale circulației pulmonare

Alterarea circulației pulmonare poate fi secundară unor afecțiuni cardiace(congenitale sau afecțiuni care cresc presiunea în atricul stâng) sau unor boli care afectează aparatul respirator.

Cele mai frecvente stări patologice care evoluează cu tulburări de perfuzie sunt: embolia pulmonară, cordul pulmonar, edemul pulmonar hemodinamic și toxic, sindromul plămânului de șoc.

XV.3. Tulburări ale schimburilor gazoase

Alterarea schimburilor gazoase are ca principale mecanisme: *insuficiență de aport; hipoventilația, dereglarea raportului V/Q; șuntul; tulburarea de difuziune.*

Insuficiența de aport apare prin: modificări cantitative și calitative ale aerului atmosferic, fie prin scăderea O_2 (hipoxia hipoxică) fie prin scăderea presiunii atmosferice (hipoxia hipobarică). Scăderea presiunii atmosferice are loc în cazul ascensiunilor rapide sau lente.

Presiunea scade cu creșterea altitudinii, deși compoziția aerului este aceeași. Scăderea presiunii parțiale a O_2 sub 60 mm Hg stimulează baro și chemoreceptorii aortici și carotidieni și consecutiv se produce hiperventilație.

Consecințele hiperventilației sunt: scăderea pCO_2 alveolar și arterial cu apariția alcalozei și deplasarea curbei de disociere a Hb spre stânga; crește afinitatea Hb pentru O_2 ; crește captarea O_2 de către Hb din capilarele pulmonare;

Scăderea presiunii O_2 sub 40 mm Hg duce la: oboseală, hiperexcitabilitate, scăderea reflexelor, tulburări de coordonare psihomotorie, tulburări senzoriale, pierderea cunoștinței.

Ascensiunile foarte lente permit acomodarea și aclimatizarea prin: poliglobulie ca urmare a stimulării eritropoiezei; creșterea debitului cardiac prin creșterea forței de contracție a cordului și creșterea enzimelor respiratorii și o utilizare mai bună a O_2 în țesuturi cu alcaloză metabolică și eliminarea unei urini mai puțin acide.

Hipoventilația alveolară

Aerul alveolar suferă modificări datorită schimburilor de la nivelul membranei alveolo-capilare. Prin ventilație se asigură înlocuirea O_2 preluat de sânge prin capilarele pulmonare și se elimină CO_2 .

Hipoventilația determină apariția insuficienței pulmonare atunci când sunt interesate toate unitățile funcționale participante la actul ventilator. Urmare hipoventilației scade presiunea parțială a O_2 în aerul alveolar (PAO_2) și sângele arterial (PaO_2) și crește presiunea parțială a CO_2 ($PACO_2$ și $PaCO_2$).

Cauzele hipoventilației:

1. Deficitul mușchilor ventilatori din: afectarea neuronilor motori – poliomielită; traumatismele măduvei spinării; miastenia gravis; distrofia musculară; tratamente prelungite cu corticosteroizi; hipopotasemii; cifoscolioză.
2. Reducerea extensibilității (compliancei) prin: înlocuirea, infiltrarea sau compresiunea țesutului pulmonar cu substanțe străine; modificarea cantității sau organizării țesutului pulmonar; modificarea forțelor tensiunii superficiale în alveole; scăderea volumului pulmonar(PNX).
3. Obstrucția cronică severă a căilor aeriene cauză de: creșterea travaliului ventilator; creșterea rezistenței la fluxul de aer; creșterea consumului de O_2 ; modificarea raportului debit/volum.

Dezechilibrul raportului V/P

Implică perturbări de distribuție a aerului inspirat și a sângelui în unitățile funcționale. Presiunea medie scade progresiv de la artera pulmonară (14 mm Hg) spre capilare, vene și atriul stâng. Deci, rezistența este mai redusă de aproximativ 10 ori decât cea sistemică, deși debitul circulației pulmonare este egal cu cel sistemic (5 l/min.).

Valoarea optimă a raportului V/Q la care transferul gazos este efectuat în mod economic este de 0,8 (4/5).

Inegalitatea raportului poate fi determinată de distribuția neuniformă a ventilației și distribuția neuniformă a perfuziei. Este determinată în primul rând de gravitație, astfel că presiunea sanguină și debitul sunt mai mari la bază.

Insuficiența pulmonară provocată de tulburarea raportului V/Q se prezintă inițial ca hipoxemie cu normo sau hipocapnie (insuficiență parțială). Când persistă și se accentuează în sensul raportului mic V/Q se produce retenție de CO_2 și insuficiența devine globală.

Tulburări de difuziune

Schimbul de gaze între aerul alveolar și plasma sanguină se face la nivelul membranei alveolo-capilare printr-un proces de difuziune care depinde de: proprietățile fizico – chimice ale gazului; caracteristicile membranei alveolo – capilare; mărimea gradientului de presiune de la nivelul membranei. Rata de difuziune este direct proporțională cu mărimea suprafeței funcționale a membranei alveolo – capilare și invers cu lungimea căii pe care o străbate gazul din aerul alveolar până la molecula de Hb.

Volumul de gaz care difuzează este direct proporțional cu diferența medie dintre presiunile parțiale ale gazului în aerul alveolar și sângele din capilare. Solubilitatea CO_2 este mai mare decât a O_2 de 20, 3 ori.

Difuziunea depinde și de timpul de circulație a eritrocitelor la nivelul capilarelor pulmonare. Eritrocitul străbate capilarul pulmonar în 0,7 secunde.

Insuficiența pulmonară apare prin: modificările calitative prin îngroșări ale membranei alveolocapilare (bloc alveolo capilar)din: fibroze pulmonare, pneumonii interstițiale, boli de collagen, sarcoidoză, edem pulmonar, proteinoză alveolară(prin exudat

alveolar), staza vasculară din stenoza mitrală, emfizem pulmonar și modificări cantitative se referă la reducerea suprafeței de schimb gazos și apar în: pneumectomii, embolii pulmonare, emfizem, fibroze.

Șunt dreapta – stânga

Trecerea unei cantități mai mari de sânge din inima dreaptă direct în circulația mare determină hipoxemie. Aceasta scurtcircuitare se poate realiza prin: căi vasculare anatomice normale în: debutul unei pneumonii, infiltrate, atelectazii și căi patologice intrapulmonare: anevrisme arterio – venoase, șunt intracardiac.

XV. 4. ASTMUL BRONȘIC

Definiție: afecțiune a căilor respiratorii caracterizate printr-o reactivitate crescută a arborelui traheobronșic la o serie de stimuli. Este o boală episodică caracterizată fiziologic prin îngustarea conductelor aeriene și clinic prin dispnee, tuse, wheezing.

Patogeneză

Trăsătura specifică în astmă este *hiperexcitabilitatea nespecifică a arborelui bronșic*; reactivitatea bronșică crește după infecții virale ale tractului respirator și expunerea la agenți oxidanți, poluanți din aer (ozonul, dioxid de azot, NO₂); reactivitatea la viruși este de mai lungă durată. Celulele cu rol important sunt mastocite, bazofile, macrofage, eozinofile, neutrofile și limfocite care împreună cu mediatorii eliberați vor acționa asupra celulelor netede musculare și asupra permeabilității capilare; mediatorii ca histamina, bradikina, leucotrienele C, D și E, PAF, PG E₂, F₂ și D₂ produc o reacție inflamatorie intensă responsabilă de bronhoconstricție, congestie vasculară și edem local. Leucotrienele mai sunt responsabile de producția crescută de mucus și afectarea transportului mucociliar. Limfocitele T au rol în declanșarea răspunsului inflamator, produc citokine care stimulează imunitatea mediată celular, cât și răspunsul imun umoral(IgE). LT_{H2} elaborează citokinele Il-4 și 5 care stimulează creșterea celulelor B și activarea macrofagelor, Il-5 stimulează diferențierea și activarea eozinofilelor. LT_{H1} eliberează Il-2 și TNF gama cu rol în creșterea celulelor B și activarea macrofagelor.

Stimulii care interacționează cu reactivitatea căilor aeriene:

I. Alergenii.

Astmul alergic depinde de răspunsul IgE controlat de limfocitele T și B și activat de interacțiunea Ag cu moleculele de IgE de pe suprafața mastocitelor. Alergenul este în general din aer și necesită o perioadă de timp de expunere după care doar cantități mici pot provoca exacerbări. În general este sezonier. Cel nesezonier apare la blănuri, peri de animale. Răspunsul imediat apare la câteva minute. La majoritatea se produce un al doilea val în 6 - 10 ore, așa numita reacție întârziată, manifestată prin bronhoconstricție, este esențială pentru dezvoltarea hipersensibilității.

II.Stimul farmacologici: aspirina; coloranți;; antagoniști β - adrenergici; agenți de sulfatare: metabisulfatul de K, bisulfitul de Na și K, sulfat de Na, dioxid de S, antiseptici și conservanți.

III. Mediul și aerul poluat: poluanți atmosferici mai frecvenți: ozonul; dioxid de azot; dioxid de sulf.

IV.Factori profesionali: săruri metalice de Pb, Cr, Ni; pulberi de pădure sau vegetale de stejar, cedru, făină, cafea; agenți farmaceutici: AB, piperazina, cimetidina; chimicale și mase plastice; enzime biologice; pulberi de animale și insecte, seruri, secreții.

V.Infecțiile: factori majori etiologici sunt virusurile. Mecanismele sunt legate de modificările inflamatorii produse în mucoasa căilor aeriene ce vor altera mecanismele de apărare ale individului crescând susceptibilitatea și la alți stimuli.

VI.Efortul fizic. Efortul produce obstrucție prin hiperemia și congestia microvascularizației peretelui bronșic; este unul dintre cei mai frecvenți factori favorizanți ai crizelor de astm.

VII. Stres-ul emoțional. Factorul psihic participă la inducerea și/sau continuarea unei agravări acute prin modificarea activității aferente vagale ce duc la modificarea calibrului căilor aeriene.

Fiziopatologie

Trăsătura de bază în astm este reducerea diametrului căilor aeriene prin:

- *contracția musculaturii netede;*
- *congestie vasculară;*
- *edem al peretelui bronșic;*
- *secreție vâscoasă trenantă(mucus, celule epiteliale, eozinofile, fibrină.)*

Consecința: creșterea rezistenței în căile aeriene; scăderea volumelor respiratorii forțate; scăderea debitelor; hiperinflația plămânilor și toracelui datorită rezistenței crescute din căile aeriene; creșterea travaliului (ventilație) respirator în efortul de a elimina aerul din plămân; modificări ale reculului elastic al plămânului; semne de hipertrofie ventriculară dreaptă și hipertensiune pulmonară; distribuția anormală a V și P cu modificarea raportului V/P; alterări ale gazelor sanguine arteriale prin gradient alveolocapilar mare pentru oxigen; $CV < 50 \%$, $VEMS < 30 \%$, $DV_{25-75} < 20 \%$, $VR > 400\%$, $CRF > 100 \%$; hipoxia este permanentă în exacerbări; insuficiență respiratorie francă la 10 - 15 % din cazuri; hipocapnie și alcaloză respiratorie; prezența acidozei metabolice denotă obstrucția severă.

XV.5. Bronșita cronică, emfizemul și obstrucția căilor respiratorii

Bronșita cronică și emfizemul sunt două procese distincte, prezente la pacienții cu sindrom obstructiv cronic. Diagnosticul de bronșită cronică se realizează prin anamneză și evidențierea obstrucției cronice fiziologice;

Diagnosticul de emfizem prin examen histologic al secțiunilor într-un plămân fixat la sfârșitul inspirului.

Bronșita cronică este starea caracterizată printr-o hipersecreție de mucus la nivel traheobronșic suficientă pentru a produce tuse cu expectorație cel puțin trei luni pe an mai mult de doi ani consecutiv. Se cunosc trei forme:

- bronșita cronică simplă;
- bronșita cronică mucopurulentă;
- bronșita cronică obstructivă - bronșita cronică astmatiformă.

Emfizemul reprezintă deteriorarea spațiului aerian distal de bronhiiolele terminale, datorită unei bronșite terminale cu obstrucția septului alveolar, distrucția pereților, dar fără o fibroză evidentă.

Boala pulmonară cronică obstructivă(BPOC) este starea în care există obstrucția dată de bronșita cronică sau / și de emfizem.

Patologie

Bronșita cronică se asociază cu hiperplazia și hipertrofia glandelor producătoare de mucus din submucoasa căilor respiratorii mari cartilaginoase.

Indicele Reid cuantifică aceste modificări anatomice, statuează raportul între grosimea glandelor submucoase și a peretelui bronșic; la normali este de $0,44 \pm 0,09$;

La bronșitici este de $0,52 \pm 0,08$; hiperplazia celulelor mucipare; inflamația celulelor mucoase și submucoase; edemul; fibroza peribronșică; dopuri intraluminale de mucus; creșterea celulelor musculare netede.

Emfizemul este de 2 feluri:

- **emfizemul centroacinar** interesează bronhiiole terminale; ductul alveolar în centrul acinului;

- **emfizemul panacinar** interesează acinul în totalitate.

Regiunile distruse în centrul acinului duc la modificarea raportului V/P datorită lipsei capilarelor cu diferență mare a presiunii PO_2 între alveole și arteriole.

Emfizemul panacinar afectează atât zonele centrale cât și cele periferice ale acinului, duce la reducerea suprafeței de schimb alveolo - capilar și pierderea proprietăților elastice ale plămânului.

Mecanisme:

- deficitul de alfa1 antitripsină cu determinism genetic; enzimele proteolitice derivate din leucocitele neutrofile și macrofagele alveolare pot produce emfizem și la persoane fără deficit de antiproteaze prin depășirea capacității antiproteazică sau printr-o susceptibilitate scăzută la acțiunea lor;

Factori favorizanți:

- fumatul(țigarele) cu următoarele efecte: alterează mișcarea cililor; inhibă funcția macrofagelor alveolare; hipertrofia și hiperplazia glandelor secretoare de mucus; inhibă antiproteazele și determină eliberarea de către PMN de enzime proteolitice ; inhalarea fumului de țigară produce o creștere acută a rezistenței căilor respiratorii netede probabil prin stimularea receptorilor din submucoasă.
- poluarea aerului - dioxid de sulf;

- profesiunea: expunerea la pulberi, organice, anorganice;
- infecția: rinovirusul apare frecvent în perioada exacerbărilor; în episoadele respiratorii acute.
- factori familiali și genetici: fumatul în familie; gazul pentru gătit; deficitul de alfa1 antitripsină care inhibă tripsina, elastaza și enzime proteolitice.

Producerea cavităților emfizematoase se explică prin: hipoplazia congenitală a unei structuri, atrofie bronșică, hiperinflația de la sfârșitul expirului, distrucția septurilor alveolare.

Fiziopatologie

Atât bronșita cronică cât și emfizemul pot exista fără obstrucție. Ambele duc la îngustarea căilor respiratorii prin proces primar. În emfizem intervine și pierderea reculului elastic determinând micșorarea căilor respiratorii prin pierderea elasticității.

Îngustarea căilor respiratorii se asociază cu creșterea rezistenței lor și cu scăderea debitelor maxime ale fluxului respirator.

La menținerea debitelor respiratorii participă pe lângă căile respiratorii și proprietatea de recul elastic a plămânului.

Caracteristicile fiziopatologice:

- limitarea fluxului aeric, mai ales în expir generat de un factor intrinsec (edem, hipertrofia și hiperplazia celulelor caliciforme, acumularea de mucus) și un factor extrinsec reprezentat de reducerea reculului elastic. Se evidențiază clinic prin expir prelungit cu buze și glotă întredeschisă și VEMS/CV scăzut.
- sindrom de hiperinflație prin pierderea reculului elastic, obstrucția căilor aeriene, reflex de creștere a CRF.
- tulburarea amestecului gazelor în plămân urmare a tulburărilor de ventilație și distribuirea inegală a aerului.
- modificarea gazelor sanguine urmare a tulburărilor raportului V/Q, hipoventilației alveolare, scurtcircuitelor vasculare, tulburarea difuzunii cu afectarea transferului de gaze prin membrana alveolo capilară.

Volumele pulmonare: V.R. crește; CRF crește; CPT crește - se asociază cu scăderea reculului elastic al plămânului prin distrugerea fibrelor elastice din pereții alveolari; CRF în bronșita cronică crește dinamic datorită obstrucției bronșice și a expirului prelungit care permite începerea inspirului înainte de echilibru; CV este în general redusă, normală sau aproape normală; modificarea raportului V/P; V în exces față de P → creșterea spațiului mort; în general în bronșita cronică și emfizem există grade diferite de alterare a P și V.

Reglarea ventilației: la bronșitici răspunsul centrilor respiratori este deficitar, la emfizematoși excitabilitatea centrilor respiratori este normală sau crescută.

XVI. APARATUL CARDIOVASCULAR

XVI.1. CARDIOPATIA ISCHEMICĂ

Cardiopia ischemică este o suferință cardiacă consecință a ischemiei miocardice rezultată dintr-un dezechilibru între aportul de oxigen și nevoile miocardului într-un moment dat. Cardiopia ischemică se mai numește boală cardiacă ischemică sau boală coronariană.

Clasificarea O M S (1962)

- *Cardiopia ischemică dureroasă*: angina de piept; infarctul acut de miocard; sindrom intermediar.
- *Cardiopia ischemică nedureroasă*: moarte subită; tulburări de ritm și conducere; cardiomegalia.

În cadrul cardiopatiei ischemice sunt cuprinse următoarele entități clinice.

1. Oprirea primară a cordului.

2. Angina pectorală

a) Angina de efort:

- angina de "novo";
- angina de efort stabilă;
- angina de efort agravată

b) Angina spontană

- angina Prinzmetal(ST supradenivelat)

3. Infarctul de miocard.

Debitul coronarian de repaus este de 225 ml/min, respectiv 45 % din D.C.; în condiții de stres poate ajunge la 3-4% față de normal.

Debitul coronarian este asigurat de presiunea de perfuzie coronariană reprezentată de: gradientul dintre presiunea aortică și presiunea diastolică a V-S.

Reglarea circulației coronariene

Presiunea de perfuzie coronariană este de 60-130 mmHg. Factorii care influențează circulația sunt: metabolici; endoteliali; neurogeni; miogenici.

1. Factorii metabolici

Intervenția lor este inițiată de discrepanța între consum și aport de O₂.

Adenozina determină vasodilatația arborelui vascular în condiții de ischemie. Reglarea eliberării ei se face și prin mecanism feed-back cu scăderea concentrației la creșterea debitului coronarian. Activarea adenozinei se manifestă prin receptori membranari care blochează intrarea calciului în celulă și rezultă vasodilatație coronariană.

2. Factorii endoteliali

- Prostaciclina, are efect vasodilatator pe musculatura vasculară netedă prin creșterea concentrației intracelulare de c AMP;

- PGE_2 determină vasodilatație coronariană;
- Factorul relaxant endotelial (EDRF) este un vasodilatator puternic (este un oxid nitric);
- Endotelina eliberată de celulele endoteliale determină vasoconstricție coronariană.

3. Factorii neurogeni au acțiune directă și indirectă prin factorii metabolici. Își exercită acțiunea prin innervație autonomă simpatică și parasimpatică și agenți vasoactivi circulanți.

Activitatea simpatică coronariană se exercită prin receptorii α_1 , α_2 , β_1 , β_2 . Stimularea $\alpha \rightarrow$ vasoconstricție coronariană prin creșterea concentrației de Ca. Stimularea β_2 și β_1 contracarează efectul stimulării α , cu scăderea consumului de MVO_2 (consum de oxigen miocardic) și scăderea factorilor metabolici vasodilatatori.

Creșterea adrenalinei circulante determină vasoconstricție coronariană dar după o scurtă perioadă de vasodilatație urmare a creșterii MVO_2 și a factorilor metabolici coronari dilatatori.

Stimularea parasimpatică prin acetilcolină produce vasodilatație moderată.

Adaptarea circulației coronariene la stres

În condiții de efort necesitățile metabolice nu pot fi asigurate prin mecanisme anaerobe deoarece activitatea cardiacă mecanică încetează în 2 minute de absență a O_2 .

Aceste nevoi se acoperă prin creșterea aportului de O_2 prin 2 mecanisme:

- a) creșterea extracției de O_2 din sângele coronarian, nu are importanță pentru că extracția de O_2 este maximă în repaus.
- b) creșterea debitului coronarian; în efort crește de 34 ori până la 240 ml/100 g țesut/min.

Debitul coronarian crește prin 2 mecanisme:

- creșterea debitului cardiac (creșterea D.sistolic și a F.C.)<
- vasodilatație coronariană produsă prin factorii metabolici, neurali și endoteliali.

Până la un anumit nivel de efort și unei anumite F.C. (maximă teoretică este de 220 – vârsta în ani) D.C. și cel coronarian cresc proporțional cu efortul. Peste această frecvență debitul coronarian scade urmare scurtării diastolei și se poate produce ischemie miocardică.

Diferența între debitul coronarian bazal și cel maxim se numește rezervă coronariană de debit. Reducerea acestei rezerve reprezintă elementul fiziopatologic esențial în cardiopatia ischemică.

Rezerva mare poate fi redusă în hipertrofia ventriculară și dilatarea ventriculară. Pe evaluarea rezervei de debit se bazează testele de stress care acționează prin creșterea MVO_2 .

Circulația colaterală are importanță în cazul bolnavilor cu cardiopatie ischemică.

Mecanismele ischemiei coronariene

Ischemia miocardică reprezintă deficit de oxigen asociat cu înlăturarea inadecvată a metaboliților.

1. Stenoze coronariene sau obstrucții în mare parte prin ateroscleroză coronariană.

Nivelul MVO_2 (consum de oxigen) la care apare discrepanța între aport și nevoi se numește prag ischemic sau anginos. Pragul ischemiei se atinge și-n efort când frecvența cardiacă este supramaximală și debitul cardiac și coronarian scade.

În C.I. pragul ischemiei este atins la niveluri mai reduse ale MVO_2 sau chiar în repaus (infarct miocardic, angor vasospastic)

Prezența stenozelor determină ischemie miocardică în anumite teritorii. Sunt activate precoce mecanismele de autoreglare coronariană care vor asigura un debit coronarian de repaus suficient, dar cu prețul consumării din rezerva coronariană de debit. Când se epuizează rezerva de debit (efort, stres) apare ischemia (pragul ischemic).

Stenozele care reduc diametrul coronarian sub 50 % permit atât debitul de repaus cât și creșterea normală la efort. Stenozele între 50-80 % mențin debitul de repaus însă scade rezerva coronariană de debit existând riscul apariției ischemiei la niveluri submaximale ale efortului. Stenozele peste 80 % epuizează complet rezerva coronariană astfel că ușoare creșteri ale MVO_2 duc la ischemie. La reducerea diametrului cu 90-95 % ischemia este prezentă și-n repaus.

În cazul obstrucției, ischemia este prezentă și-n repaus și se traduce de cele mai multe ori prin apariția necrozei miocardice.

La nivel subendocardic consecința stenozei este mai severă, are susceptibilitate crescută la ischemie, pragul fiind atins la niveluri ale MVO_2 mai reduse (subdenivelare ST).

2. Spasmul coronarian

Se referă la angor vasospastic pur și spasmul supraadăugat unor leziuni ASC pre-existente. Intervine în: angorul Prinzmetal, angorul instabil, angorul de repaus și efort.

Spasmul poate produce ocluzie subtotală sau totală. Ischemia este tranzitorie și spontan reversibilă. Teste de evidențiere a spasmului: în plină criză de A.P. spontană - ST supradenivelat concomitent cu evidențierea spasmului arterial ocluziv.

Spasmul contribuie la agravarea gradului stenozei prin: declanșarea prin autoreglare a vasodilatației; reduce rezerva de debit coronarian; pragul ischemic este atins la un nivel mai redus al MVO_2 .

Factori coronarospastici sunt: fumatul, frigul, stressul mintal.

1. Alți factori care cresc MVO_2 în repaus și efort: tulburările de ritm rapid; hipertrofia ventriculară preexistentă ; insuficiența cardiacă (I.C).
2. *Factorii necardiaci* nu influențează MVO_2 dar influențează VO_2 Mx (consumul maxim) la care se atinge pragul ischemic și care influențează capacitatea de efort a coronarienilor:
 - factori care necesită D.C. crescut în repaus: afecțiuni tahicardizante(hipertiroidism, fistule arterio-venoase,anemie, febră); situații în

care este necesară creșterea debitului cardiac în alte teritorii, în afara celui muscular (post prandial); catecolaminele cresc nevoile de O_2 ale miocardului prin creșterea frecvenței cardiace și a forței de contracție (se administrează beta blocante);

- HTA determină creșterea MVO_2 prin: hipertrofie ventriculară, scade vasodilatația periferică (musculară); scade aportul de O_2 la mușchi prin mecanisme neperiferice;
- frigul prin vasoconstricție coronariană și periferică;
- lipsa de antrenament fizic: sedentarism anterior bolii sau sedentarism secundar prin boală, anxietate.

Etiopatogenie

I. ASC coronariană (85 %) prin îngustarea lumenului vaselor coronare prin stenoză cicatricială sau tromboză coronariană determină o scădere a perfuziei miocardice atât în condiții bazale cât și în efortul miocardic când limitează creșterile adecvate ale perfuziei:

Dezvoltarea progresivă a stenozei permite dezvoltarea circulației colaterale, dar care nu poate asigura fluxul sanguin când necesitățile sunt crescute.

Circulația coronariană este controlată de necesitățile de O_2 ale miocardului. Necesarul de O_2 este satisfăcut de capacitatea cordului de a varia rezistența vasculară coronariană, pe când miocardul extrage un procent înalt și relativ fix de O_2 .

În efort și stess emoțional se modifică nevoile de O_2 determinând modificări ale rezistenței vasculare coronariană prin care se reglează aportul de O_2 . Vasele se adaptează și la modificările fiziologice ale presiunii sanguine pentru a întreține fluxul la nivelul necesităților miocardice (autoreglare).

II. Cardiopatii valvulare: stenoza aortică(SA) mai mult; I. A.(aortică) și S.M.(stenoză mitrală) - mai puțin.

III. Cardiomiopatie congestivă idiopatică.

IV. Cardiopatia hipertrofică obstructivă:

V. Anemia gravă prin reducerea capacității sanguine de a transporta O_2 ; se asociază frecvent cu ASC coronariană. În anemii există un aport insuficient de substrat și este alterată disocierea OHb legate de un deficit de 2-3 difosfoglicerat(angor metabolic).

VI Alte cauze: arteritele arterelor coronare mici; arterita reumatismală; LED, PN; amiloidoză; sclerodermia.

Factori favorizanți

1. *Diabetul zaharat* prin relațiile metabolice cu ASC; este de 5 ori mai frecvent la coronarieni; C.I. la diabetici este de 2 ori mai mare.

2. *H T A* prin creșterea postsarcinii va crește munca inimii prin solicitare de presiune și determină hipertrofia miocardului și discrepanțe între aport și necesar de O_2 ; favorizează evoluția ASC.; la o T.A. de 180 mmHg . C.I. este de 4 ori mai frecventă.

3. *H T P* din diverse boli; stenoza pulmonară; prin creșterea necesarului de O_2 a V.D. și creșterea rezistenței transmurale și reducerea gradientului de presiune sistolică.

4. *Colesterolul* seric favorizează A.S.C; peste 260 mg % riscul crește de 3 ori.

5. *Alte boli* care favorizează apariția atacurilor de A.P.: litiaza biliară; ulcerul g - duodenal; hernia diafragmatică; tahicardia scade fluxul coronarian; hipertiroidia crește frecvența cardiacă și crește consumul de O_2 miocardic; administrarea de medicamente ca extracte tiroidiene și hipotensoare majore; vasodilatatoare periferice.

Consecințele ischemiei miocardice

- tulburări metabolice,
- tulburări ale funcției sistolice și diastolice,
- tulburări EKG,
- durerea coronariană.

Pot fi agravate prin lezare miocardică post reperfuzie și pot fi ameliorate prin hibernarea miocardică și preconditionarea ischemică.

Consecințele metabolice

Apar primele și le condiționează pe celelalte. Procesele metabolice normale depind de fosfații macroergiei (ATP și CP) rezultate din metabolizarea aerobă a acizilor grași și din glicoliza aerobă.

Scăderea aportului de O_2 determină: inhibarea esterificării A.G.; stoparea glicolizei aerobe (dintr-un mol de glucoză rezultă 31 de ATP); se intensifică glicoliza anaerobă (1 mol glucoză eliberează 2 moli ATP) cu producere mică de energie. Scăderea ATP la 60 % din normal lezează celula reversibil cu restabilire funcțională prin reperfuzie. Scăderea ATP la 30 % → leziuni ireversibile; scăderea ATP la 20 % = moarte celulară.

Consecințe asupra funcției miocardice

Ischemia miocardică cu reduceri ale fluxului sanguin peste 50 % deprimă performanța ventriculară (P.V.). care se modifică segmentar, apare înaintea modificărilor electrice. Este afectată mai mult funcția V.S..

Diminuarea funcției sistolice se face în trepte: hipokinezia apare în efort la reducerea fluxului la 50 % și-n repaus la 70-80 %; în akinezie reducerea la peste 80 – 85 %; în diskinezie reducerea cu peste 95 % se produce mișcare în sens opus a miocardului în sistolă; anevrismul ventricular în infarctul miocardic.

Efectele Ekg ale ischemiei sunt urmarea:

- a) Modificărilor de depolarizare și repolarizare miocardice → ischemie, leziune, necroză;
- b) Disritmii cardiace.

Durerea toracică

Durerea apare prin excitarea terminațiilor nervoase din miocard (fibre simpatice nemielinizate) care pătrund în miocard pe traiectul vaselor coronariene. Excitarea fi-

brelor nervoase simpatice miocardice este responsabilă de producerea fenomenelor ce însoțesc durerea toracică. Durerea prin excitare vagală și simpatică determină aceleași fenomene.

Endorfinele sunt responsabile de nivelul de percepere al durerii (invers proporțional). Ele explică apariția ischemiei silențioase. În situația de ischemie silențioasă bolnavul va fi avertizat de apariția: IVS, a tulburărilor de ritm. Poate apărea moartea subită. Se determină prin subdenivelarea ST, teste de efort. Este urmarea anoxiei, ischemiei paroxistice a unei porțiuni de miocard urmare a discrepantei între necesitățile de O_2 și aport.

În condiția de hipoxie metabolismul fibrei miocardice se desfășoară în anaerobioză cu producere locală de metaboliți patologici ca:

- histamina, serotonina, kinine, tromboxan A_2 și endorfine;
- acumulare de ac. lactic, piruvic, fosforic, acizi cetonici = substanțe producătoare de durere,
- ieșirea K în spațiul extracelular și acumularea de H^+ duce la excitarea terminațiilor nervoase extensibile din plexul coronarian și alfa periarterial subepicardic.

Excitația dureroasă se transmite ascendent pe căi simpatice la ganglionii toracici 4 - 5 paravertebral, la cordoanele albe, la rădăcinile posterioare, la coarnele posterioare ale măduvii, la tractul spinotalamic, apoi în cortex - talamus - sistem limbic și percepția psihică a durerii. În ganglionii spinali au loc conexiuni cu nervii spinali eferenți, cubital, brahial, așa se explică iradierea durerii în braț "antebraț, deget mic, regiunea precordială".

În momentul declanșării crizei are loc o hiperreactivitate simpato-adrenergică cu descărcări de catecolamine și tahicardie, HTA, creșterea contracției miocardice și creșterea necesarului de O_2 .

XVI.2. FIZIOPATOLOGIA ARITMIILOR CARDIACE

Funcția de pace maker a inimii se bazează pe activitatea nodului sinoatrial(NSA) aflat la joncțiunea dintre A.D. și vena cavă superioară. Nodulul S.A. este irigat de o ramură din artera coronară dreaptă și din artera circumflexă.

În N.S.A., N.A.V., aritmiile sunt influențate de S.N. autonom. Vagul scade automatismul N.S., încetinește conducerea, crește perioada refractară a țesutului din jurul N.S.A., prelungește conducerea A-V. Simpaticul are efecte contrare. Formarea și conducerea stimulilor aparține țesutului specific al inimii. În condiții de repaus în celulele miocardice există un potențial electric negativ de aproximativ -80 - 90 mV. Potențialul de repaus (de membrană) este determinat de distribuția K și Na de o parte și alta a membranei. K este intracelular iar Na extracelular (polaritate pozitivă).

Geneza tulburărilor de ritm

Aritmie este orice abatere de la ritmicitatea și conductibilitatea cardiacă fiziologică ca o consecință a:

- tulburărilor în funcția pace – maker –ului fiziologic;
- comutarea pace-maker-ului spre alte centre de automatism;
- generarea spontană a unor impulsuri anormale în orice parte a miocardului contractil;
- blocarea transmiterii impulsului sau transmiterea pe căi anormale.

Cauzele aritmiilor

1. **Cardiace:** afecțiuni cardiace primară, C.I., cardiopatie reumatică, afectare cardiacă din hipertiroidism, miocardite, sindroame de preexcitare ventriculară, afecțiuni cardiace congenitale.
2. **Extracardiac:** tulburări metabolice, anemii, tulburări electrolitice, intoxicații S.N.C., tulburări psihice.

Bradiaritmiile

Bradiaritmiile cuprind tulburările funcției nodulului sinusal și tulburările de conducere atrio ventriculare. NSA răspunde la creșterea tonusului simpatic prin receptorii β adrenergici și la descreșterea tonusului parasimpatic prin receptorii muscarinici.

Disfuncția de nodul sinusal

Etiologie

- vârstnici, amiloidoză, infiltrarea miocardului atrial,
- hipotiroidismul, icterul mecanic, hipotermia, hipervagotomia,
- hipoxia severă, hipercapnie, febră tifoidă și bruceloza,
- HTA acută, digitală, β blocante.

Bradycardia sinusală se definește de o frecvență sub 60 bătăi pe minut, iar tahicardia de o frecvență de peste 100 bătăi pe minut.

Sindromul sinusului bolnav(amețeli, sincope, IC congestivă) se manifestă prin bradicardie severă, bloc sinoatrial sau oprire sinusală.

Sindromul tahicardie bradicardie cuprinde o aritmie atrială paroxistică urmată de pauze sinusale lungi.

Aritmia sinusală respiratorie se manifestă prin tahicardie în inspir și bradicardie în expir în relație directă cu modificarea tonusului vagal în respirație(în inspir se eliberează mai multă acetilcolină).

Tulburări de conducere atrio ventriculare

Nodulul atrioventricular este influențat de tonusul sistemului nervos autonom. Tulburări ale conducerii atrioventriculare apar în:

- cardiopatia ischemică: infarctul miocardic acut(inferior), spasmul coronei drepte,
- după droguri ca digitala și blocante, blocați ai canalelor de calciu,
- infecții acute: miocardita virală, mononucleoza infecțioasă,
- congenital, boli degenerative.

Blocurile reprezintă întârzierea sau blocarea conducerii impulsului .

Sunt descrise trei tipuri de blocuri:

- **gradul I** – alungirea conducerii A-V; PR >0,20s,
- **gradul II** – oprire intermitentă a conducerii:

1. *Mobitz I* – alungirea progresivă până la blocaj(perioade Wenkebach); QRS normal; prelungirea progresivă a intervalului PR până la blocarea unui impuls atrial; apare în IM inferior; în intoxicația cu digitală, betablocante și blocantele canalelor de calciu, tonus vagal crescut.

2. *Mobitz II* apare prin blocarea bruscă a unor unde P fără modificări anterioare ale PR; când al 2-lea sau al 3-lea este blocat, 2/1; 3/1.; este afectat sistemul Hiss Purkinje; QRS este prelungit, trece frecvent în bloc total; apare la debutul infarctului antero septal și în boli sclerodegenerative și calcifiante ale scheletului fibros al inimii.

- **gradul III, bloc total**, ventriculul fiind activat de un ritm idioventricular;

Tahiaritmiile

Tahiaritmiile se produc prin tulburări în formarea impulsului și tulburări de propagare a impulsului

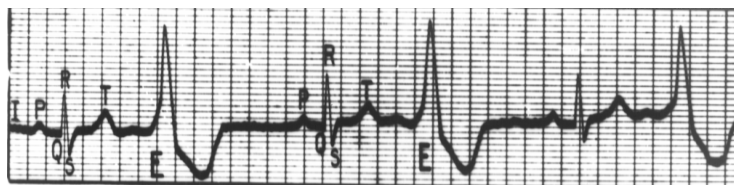
Tulburările în formarea impulsului apar prin *creșterea automatismului* și prin *activitate declanșată*.

Extrasistolele

Extrasistolele atriale apar la 60% din adulții sănătoși.

Caracteristici: undă P prematură cu morfologie modificată, Ex precoce cu PR alungit după o undă P prematură; este urmată de pauză necompensatorie, suma intervalelor PP pre și post Ex este mai mică decât suma a două intervale ale ritmului sinusal; QRS este normal, se modifică numai când impulsul prematur ajunge în perioada refractară relativă a sistemului Hiss Purkinje.

Extrasistolele joncționale: au originea în fascicolul Hiss; se asociază cu intoxicația digitalică și boli cardiace; pot fi conduse retrograd sau anterograd; QRS neprecedat de undă P; unde P retrograde(negative în DI, DIII, aVF) după QRS.



extrasistole ventriculare

Extrasistola ventriculară este depolarizarea ventriculară prematură generată de un impuls ectopic apărut în țesutul specific de sub bifurcația fascicului His.

Depolarizează inițial o mică zonă după care se propagă din aproape în aproape realizând pe EKG: complex QRS lărgit $>0,14s$ cu morfologie modificată; fără undă P; pot fi focale (uni) când au aceeași morfologie sau multifocale cu morfologie diferită, intercalate realizând aspect de bigeminism, trigeminism; >5 Ex/min realizează TV;

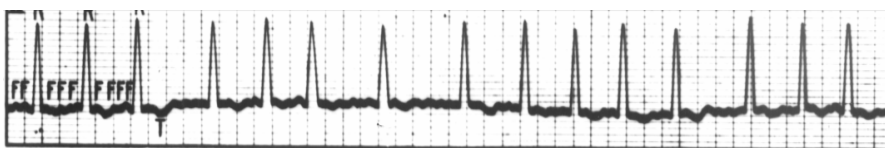
Tahicardia sinusală se caracterizează de o frecvență $>100/min$; apare în efort, febră, deshidratare, anxietate, hTA, tireotoxicoză, hipoxemie, ICC; QRS precedate de undă P.

Tahicardia supraventriculară cu reintrare sinoatrială; frecvență între 100 – 150/min; circuitul se închide în atri.

Flutter-ul atrial: ritm atrial ridicat, regulat 300/min; Ekg aspect de “dinți de fierăstrău”; transmiterea la ventriculi este parțială prin realizarea unui bloc A-V, 2/1; 3/1; 4/1. Teoria unanim acceptată este cea a mișcării circulare în jurul celor 2 vene cave, coboară prin A.D. și urcă prin A.S.

Fibrilația atrială (FIA): frecvență depolarizărilor peste 350 $\rightarrow$ 600-700/min; activitate atrială haotică, inefficientă; lipsa contracției atriale realizează condiții pentru formarea trombilor; transmiterea este de la 40-50 $\rightarrow$ 180-200 bătăi/min; EKG absența undelor P; QRS la intervale neregulate datorită multitudinii de impulsuri atriale care pătrund în NAV și-l fac refractar; frecvența de 30-60/min sugerează un bloc.

Mecanisme de formare și menținerea FIA.: microreintrarea este cea mai plauzibilă. FiA poate fi paroxistică sau permanentă.



fibrilație atrială

Tahicardiile paraxistice supraventriculare(FC 150-250/min)

Mecanismul de producere a TPSV este o mișcare circulară la nivelul nodului A-V. Mișcarea de reintrare poate fi inițiată și de o Ex. joncțională sau ventriculară în conducerea retrogradă.

Tahicardia ventriculară (T.V.) este reprezentată de trei sau mai multe bătăi succesive(QRS largi). Este acea tahicardie care durează mai mult de 30s sau care necesită oprire pentru că generează colaps hemodinamic.

Apare în cardiopatii ischemice, infarct miocardic, tulburări metabolice, sindrom QT prelungit, intoxicații medicamentoase. EKG: FC>100/min; QRS largi.

Fibrilația ventriculară apare în cardiopatia ischemică, după aritmice, în hipoxie, în sindromul WPW cu răspuns ventricular foarte rapid. În boala coronariană este inițiată de o extrasistolă ce va genera o TV rapidă polimorfă ce degenerază în FV(ondulația liniei de bază).

Flutterul ventricular apare ca o undă sinusoidală cu o frecvență de 150-300/min, debutează cu o secvență rapidă de TV care va genera microcircuite de reintrare, se recunoaște prin ondulații neregulate, grosolane, cu amplitudine și frecvență neregulată.

XVI.3. INSUFICIENȚA CARDIACĂ

I.C. este o stare patologică în care inima este incapabilă per se, să preia și /sau să trimită cantitatea de sânge adecvat necesităților metabolice tisulare. Se referă la deprimarea funcției de pompă, hemodinamică ce nu-și poate adapta debitul la nevoile metabolismului când umplerea este adecvată.

I.C. este un tip special de insuficiență circulatorie în care debitul sanguin tisular devine insuficient pentru aportul de O₂ și substanțe nutritive la organele vitale și îndepărtarea produșilor de metabolism ca urmare a unei anomalii ale componentelor centrale sau periferice ale circulației (inimă, volum sanguin, pat vascular).

Tipuri de insuficiență cardiacă

I.C. sistolică este urmarea deprimării inițiale a contractilității miocardului sau secundară suprasolicitărilor hemodinamice prin rezistență sau volum (I.C. disdinamică) sau unor tulburări funcționale cardiace (bradicardie extremă).

I.C. diastolică este urmarea umplerii insuficiente a ventriculului datorită tulburărilor funcționale (tahicardie extremă) sau modificările de structură; alterarea relaxării poate fi funcțională (ischemie) sau poate fi cauzată de îngroșarea și rigiditatea peretelui secundar amiloidozei, hemocromatozei sau în cardiomiopatia hipertrofică.

Se folosesc și termenii de :

- I.C. acută sau cronică în funcție de felul debutului. În IC acută (infarct miocardic), reducerea bruscă a DC determină hipotensiune sistemică fără edeme periferice, este mai mult sistolică;
- I.C. dreaptă - stângă – globală;
- I.C. anterogradă - retrogradă ca termeni patogenetici ce explică anumite manifestări clinice.

I.C. Dreaptă, stângă sau globală sunt termeni folosiți în clinică pentru localizarea defectului de pompă și pentru desemnarea manifestărilor clinice. În I.C.S. elementele clinice dominante sunt: dispneea și semnele de stază pulmonară. Apare la efort și/sau repaus și poate rămâne multă vreme izolată. În I.C.D. apar: edeme, hepatomegalie, stază jugulară. În formă pură apare în cordul pulmonar acut sau cronic decompensat.

I.C. Globală este urmarea I.V.S. (I.C. retrogradă). În I.C. Congestivă tabloul clinic este determinat de staza retrogradă cu congestie venoasă în circulația pulmonară (dispnee, tuse, raluri), în circulația sistemică (turgescența venoasă, hepatomegalie, edeme generalizate).

Clasificarea etiopatogenetică a I.C.

I. Boli ce determină supraîncărcarea de volum sau prin rezistență(IC hemodinamică):

A. Supraîncărcare prin rezistență (postsarcină crescută) ce duce la încărcare sistolică:

1. Cauze cardiace

- defecte de mecanică valvulară: stenoze tricuspide, pulmonare, aortică, mitrală;
- obstrucție funcțională - cardiopatie hipertrofică obstructivă.

2. Cauze extracardiace: HTA pulmonară(CPA, CPC); sistemică(esențială și secundară, ASC); coartația de aortă; hipervâscozitatea sanguină.

B. Supraîncărcări de volum(presarcină crescută)

1. Cauze cardiace: insuficiențe pulmonare, tricuspide, aortice, mitrale; șunturi intracardiace(D.S.A. - inima dreaptă, PC.A. - inima stângă, D.S.V. – globală, fistule A-V periferice);

2. Cauze extracardiace: volemie crescută, întoarcere venoasă crescută, stări cardiace hiperkinetice.

II. Boli cu tulburări ale contractilității și eficiența miocardului(IC energodinamică metabolică sau biochimică)

a) Diminuarea contractilității miocardului;

b) Diminuarea eficienței contracției cu reducerea fracției de ejeție.

Cauze: inflamații și toxice(miocardite reumatice, infecțioase, alergice, toxice); nutriționale și metabolice(disproteinemii, discriinii, diselectrolitemii, carențe); ischemice(miocardiopatii coronariene); cardiomiopatii primitive(miocardiofiile, cardiomiopatie idiopatică) și secundare în I.C. disdinamică; imunoalergice; agenți fizici;

III. Boli cu umplere ventriculară insuficientă(se asociază cu alte mecanisme):

A. Cauze miocardice cu reducerea lumenului și alterarea complianței: tumori intracardiace, trombi intracardiaci, cardiomiopatie hipertrofică, amiloidoză, hemocromatoză, FiA, paralizie atrială;

B. Cauze pericardice ce reduc expansiunea diastolică: pericardite constrictive și colecții pericardice;

C. Cauze endocardice și intracavitare: fibroelastoză, trombi, tumori intraventriculare, stenoza mitrală;

D. Cauze funcționale cu scurtarea excesivă a duratei diastolei: tahicardii excesive; suprimarea pompei atriale în paralizia atrială și FiA.

Factori precipitanți și agravanți ai I.C.

Există factori care: pot declanșa I.C. în cardiopatiile compensate; pot grăbi evoluția unei I.C.; pot provoca manifestările acute de I.C.; pot fi cauza unui eșec terapeutic.

I. Cardiaci: infecțioși(miocardite(R.A.A., viroze); endocardite; factori toxici cu tropism cardiac(alcoolul); circulatori: ischemia miocardică; mecanici: rupturi de

cordaje și tamponadă; funcționali: suprimarea pompei atriale; tulburări de ritm(tahiaritmii, bradicardie, FiA) și tulburări de conducere.

II. Extracardiaci: *nerespectarea recomandărilor medicale; infecții generale sau pulmonare; creșterea rezistenței sistemice în HTA, eforturi izometrice și a rezistenței pulmonare în embolii și tuse; supraîncărcări de volum prin hipervolemie: sarcină, obezitate, poliglobulie, afecțiuni renale, fenomene hiperkinetice; alți factori: stress, operații mari, agenți fizici externi, carențe vitaminice, disproteinemie, stări de hipoxie(boli pulmonare cronice).*

Apariția unei anomalii morfologice sau funcționale determină intrarea în acțiune a unor mecanisme compensatoare. Inițial intră în acțiune mecanismele centrale (dilatația cardiacă, creșterea activității simpatice, hipertrofia), apoi cele periferice (redistribuire debitului sanguin, creșterea desaturării Hb oxigenate, utilizarea metabolismului anaerob, creșterea presiunii de umplere ventriculară prin retenția de apă și sare). Când mecanismele de adaptare devin insuficiente apare decompensarea hemodinamică.

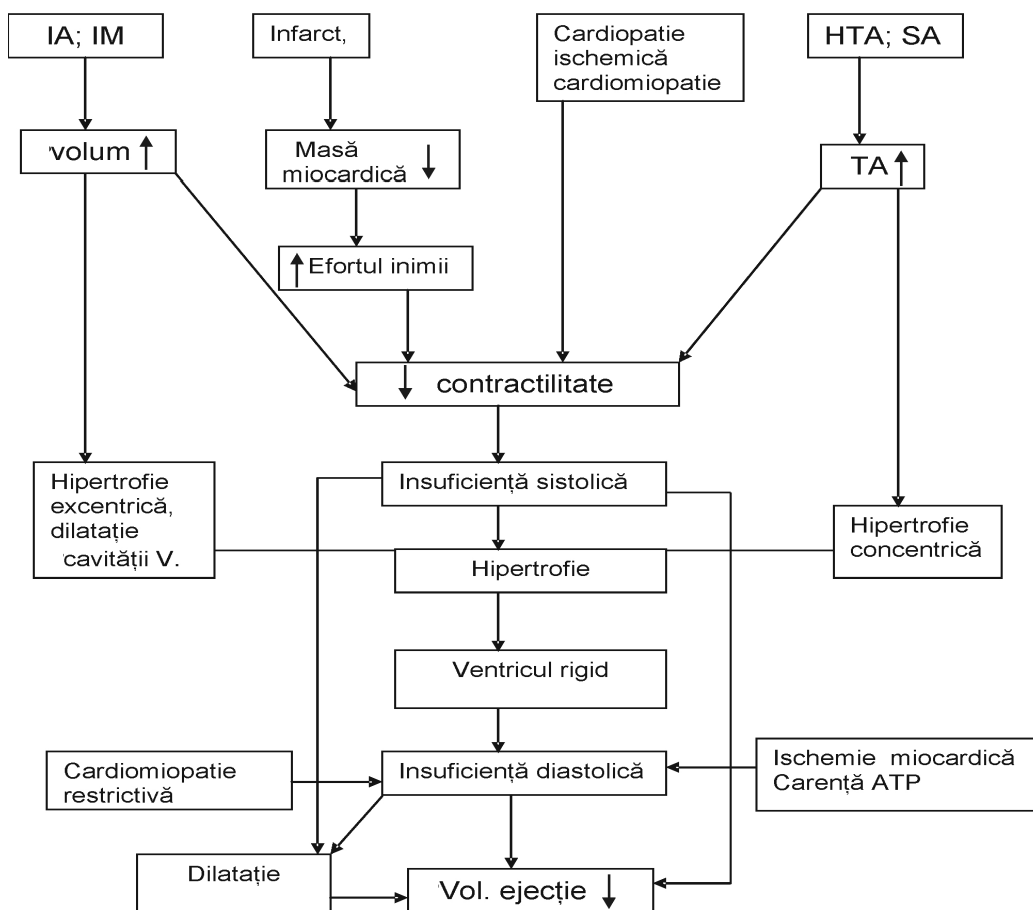


Fig. XVI.1. Fiziopatologia generală a IC

Mecanismele compensatoare centrale

Mecanismul diastolic - Dilatația cardiacă.

Dilatația cardiacă este reprezentată de creșterea volumului telediastolic ventricular (VTDV), presarcina. La creșterea VTDV de peste 2 ori limita admisă apare efectul depresant al creșterii postsarcinii, apar regurgitații atrio - ventriculare și scăderea debitului sistolic efectiv. În dilatațiile cronice se poate produce și dilatația inelului atrio - ventricular care nu se mai micșorează suficient în sistolă.

Creșterea VTDV se realizează prin mărirea presiunii de umplere ventriculară ce trebuie să învingă rezistențele care se opun umplerii (rezistența elastică a fibrelor). Umplerea ventriculilor depinde de: **presiunea efectivă de umplere(PIV); distensibilitatea ventriculilor(complianța); mărimea cavităților**. Acești factori sunt modificați în insuficiența cardiacă.

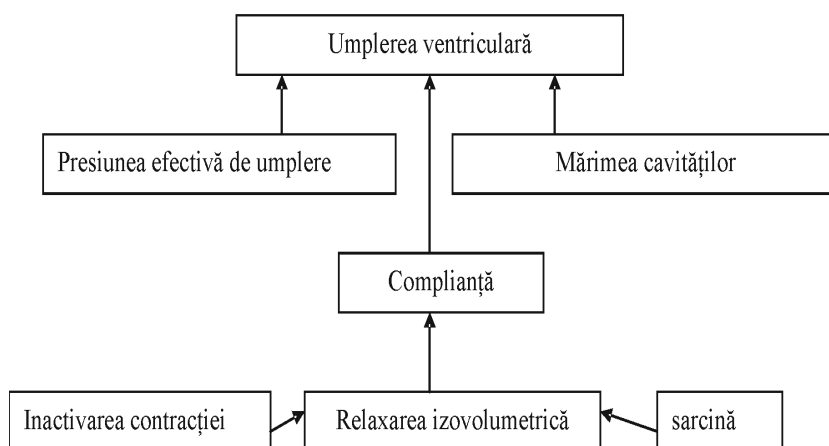


Fig. XVI.2. Relația VTDV și PIV

Hipertrofia cardiacă

Solicitarea prelungită asupra fibrei miocardice determină hipertrofia ei prin creșterea numărului și a dimensiunii sarcomerelor în fibra miocardică.

Hipertrofia poate fi:

- primară
- secundară:
- concentrică
- excentrică

În hipertrofiile concentrice marcate se poate produce o compresiune a vaselor intramiocardice și o creștere a presiunii diastolice intraventriculare care afectează circulația coronariană subendocardică. Hipertrofia peste anumite limite este cauzatoare de hipoxie miocardică (nu folosește metabolismul anaerob), scade performanța cardiacă și se produce insuficiența cardiacă disdinamică.

Creșterea distanței dintre capilare și centrul fibrelor hipertrofiate îngreunează difuziunea O_2 motiv pentru care putem întâlni episoade de angină coronariană cu coronare indemne prin dezechilibru între oferta și cererea de O_2 .

În timp hipertrofiile se însoțesc de fibroză interstițială care fac dificilă contracția și relaxarea miocardului.

Creșterea activității simpatice

Creșterea activității simpatice are efecte prin:

- creșterea inotropismului și a frecvenței cardiace;
- creșterea debitului sistolic și cardiac.

Este mecanismul principal de adaptare la solicitarea crescută de oxigen și în stările acute. În I.C. creșterea activității simpatice apare la solicitare tot mai mică și chiar în repaus. Creșterea activității simpatice este declanșată de baroreceptorii arteriali.

Mecanismele compensatoare periferice

1. Redistribuirea debitului V.S.

În mod normal într-un efort fizic prin intervenție simpatică se produce creșterea debitului cardiac. Dacă DC este insuficient pentru irigarea organelor vitale și a mușchilor se produc reflexe cu punct de plecare din baroreceptorii arteriali și atriali cât și din chemoreceptorii din mușchii hipoxici. Urmarea este arterioloconstricție în anumite zone și dirijarea sângelui spre organele vitale și mușchi în activitate.

Vasoconstricția este de origine simpatică, începe la sectorul cutanat, splahnic și apoi renal (debitul V.S. este redistribuit economic).

În I.C. severă, vasoconstricția poate crește disproporționat postsarcina devenind factor agravant. Bolnavii cu I.C. nu prezintă vasodilatație cutanată după efortul fizic, tolerează greu căldura și prezintă stări subfebrile (în I.C. hemodinamică acută sau severă este împiedicată termoliza). Nu prezintă sincope dar pot prezenta dacă se administrează arteriolodilatatoare care împiedecă vasoconstricția.

2. Creșterea presiunii de umplere ventriculară, retenția de apă și sare

Scăderea D.C. și perfuziei rinichilor declanșează un mecanism asemănător celui din hipovolemie cu retenție de apă și sare în scopul restabilirii volemiei.

Sistemul renină - angiotensină – aldosteron are rol în menținerea și accentuarea vasoconstricției și a retenției de apă și Na din I.C. cronică. Mecanismele care stimulează eliberarea de renină: scăderea fluxului sanguin în arteriola aferentă; stimularea maculei densa prin scăderea Na^+ și /sau Cl^- din lumenul tubilor distali; stimularea directă a aparatului juxtaglomerular de către nervii simpatici; N.E. circulantă și ADH.

3. Desaturarea oxihemoglobinei. Metabolismul anaerob și consumul de O₂ în insuficiența cardiacă.

Desaturarea mai mare a Hb oxigenate este un mecanism compensator limitat. Extracția crescută de O₂ pe unitatea de volum sanguin se datorează timpului de contact prelungit al eritrocitului cu peretele capilar (încetinirea circulației) și scăderii afinității Hb pentru O₂ datorită creșterii circulației de 2,3 difosfoglicerat și a acidozei tubulare (metabolismul anaerob de la nivelul mușchilor). Extracția crescută de O₂ face ca diferența arteriovenoasă de O₂ să crească în I.C.

În I.C. severă consumul de O₂ al organismului este scăzut și în repaus (cel miocardic este crescut).

Fiziopatologia edemului cardiac

Retenția de apă și sare este mecanism compensator apărut ca urmare a scăderii debitului cardiac, redistribuirii debitului V.S. și modificărilor hemodinamicii intrarenale. Urmare a retenției de apă și sare se produce hipervolemie care este urmată de: destinderea capilarelor; lărgirea fantelor la nivelul joncțiunilor intracelulare și mărește presiunea hidrostatică intravasculară crescând filtratul glomerular.

Lichidele nu pot fi resorbite la polul venos în totalitate, surplusul fiind evacuat pe cale limfatică. Când capacitatea acestora este depășită lichidele se acumulează în interstiții și seroase formând edeme și revărsate. Până la apariția edemelor se rețin 4 – 5 litri de filtrat în interstiții.

Hipervolemia produce și hipoproteinemie diluțională și crește presiunea înapoia ventriculului insuficient.

Creșterea presiunii venoase sistemice este prezentă întotdeauna în insuficiența cardiacă netratată cu diuretice. Nu este indispensabilă formării edemelor.

Presiunea coloidosmotică intravasculară

În general la cardiaci proteinemia are valori mari; hipoproteinemie sub 5 gr/dl cu albumină sub 2,5 - 3 g/dl este foarte rară și se datorează malnutriției, evacuării repetate de lichide din seroase și sintezei hepatice insuficiente. Când este prezentă se impune corectarea ei pentru a obține un răspuns optim la diuretice.

Presiunea tisulară precapilară se opune presiunii hidrostatice intravasculară fiind un mecanism antiedem. Presiunea hidrostatică interstițială este de 2 - 3 mmHg (3 - 4 cm apă). Pe măsură ce edemele cresc, interstițiul devine mai puțin compliant, se mărește compresia vaselor mici scăzând fluxul sanguin și filtratul capilar dar crește presiunea în venele limfatice mici.

Drenajul limfatic în I.C. congestivă debitul limfatic este crescut (în canalul toracic de 12 ori și calibrul de 4 ori). Întrucât conținutul lichidului de edem este sărac în proteine nu se poate demonstra existența stazei limfatice în urma creșterii presiunii venoase sistemice.

Permeabilitatea capilară nu este modificată și nu participă la formarea edemului cardiac. Este crescută la bolnavii cu I.C. ce prezintă revărsate pleurale sau ascită unde concentrația proteinelor este de 2 - 3 g/dl în absența unei staze limfatice.

Fiziologia edemului pulmonar acut hemodinamic

EPA este caracterizat de creșterea excesivă a presiunii hidrostatice în capilarul pulmonar; pătrunderea lichidului interstițial în alveole; tulburări ale hematozei.

La normal, în clinostatism și repaus presiunea hidrostatică la polul venos al capilarului pulmonar este de 3 - 12 mmHg, egală cu presiunea diastolică din A.S., telediastolică din V.S. și diastolică din A.P. La polul arterial este ceva mai mare dar mai mică decât presiunea coloidosmotică a proteinelor serice, în jur de 25 mmHg.

Factorii care favorizează acumularea de lichid în interstițiul pulmonar:

1. *Presiunea pulmonară crescută*: expulsie insuficientă a V.S. sau A.S.; expulsie retrogradă (I.M.); complianță scăzută a V.S. sau A.S.; baraj venos; hiperperfuzie.
2. *Presiune oncotică intracapilară scăzută*: diluțională (hipervolemie); absolută (hipoproteinemie).
3. *Presiunea hidrostatică interstițială scăzută*: presiune pleurală negativă accentuată (obstrucții acute de căi respiratorii); presiune interstițială scăzută brusc - exuflare de PNx complex sau evacuare rapidă de revărsat pleural tensionat.
4. *Presiune oncotică interstițială crescută* (doar teoretic).
5. *Drenaj limfatic diminuat* prin: obstrucția căilor limfatice (fibroză pulmonară carcinomatoză); creșterea presiunii venoase centrale; diminuarea pompei arteriale (I.C.S. severă); diminuarea pompei respiratorii.
6. *Creșterea permeabilității membranei capilare* în anoxie, acidoză, histamină, chinine, toxice, CIVD, aspirație de conținut gastric, iradiere, reacții imunoalergice și de hipersensibilizare, traumatisme toracice.

Factorul cel mai important este creșterea presiunii hidrostatice în capilarul pulmonar. În I.C.S. și S.M. presiunea crește în raport cu severitatea lor.

Creșterea presiunii venoase pulmonare în urma stazei din spatele inimii stângi este urmată de o redistribuire a sângelui intrapulmonar. Presiunea crescută se transmite retrograd în toată rețeaua capilară și la apex unde va depăși presiunea intraalveolară. În acest fel schimburile gazoase sunt mai active fiind folosită toată suprafața de schimb. Acest fenomen apare la începutul unei I.C. stângi sau de baraj mitral. Ulterior volumul sanguin pulmonar revine la normal dar crește volumul extravascular. Pe o perioadă, vasele limfatice dilatate elimină surplusul lichidian. Peste o anumită limită lichidul extravazat se acumulează în interstițiul pulmonar.

Endoteliul capilarului pulmonar este separat de epiteliul alveolar printr-un spațiu interstițial îngust și dens (fibre conjunctive, fibroblaști, macrofage) mai greu distensibil și fără vase limfatice. Se continuă cu un spațiu interstițial mai lax și compliant pe unde trec bronhiolele terminale, arteriole și venule și apar primele vase limfatice. În acest spațiu se acumulează primele lichide. Prin saturație interstițiul lax devine neextensibil, venula, bronhiola și arteriola sunt compliate și se destinde în interstițiul dens.

Joncțiunile intracelulare din epiteliul alveolar se largesc mai greu nepermițând pătrunderea fluidelor în alveole. Are rol și surfactantul care conține o lipoproteină hidrofobă. Creșterea în continuare a presiunii hidrostatice duce la cedarea epiteliului al-

veolar și lichidul pătrunde în alveole. Inițial pătrunde pe la colțuri unde raza de curbura fiind mică (Legea lui Laplace $P = 2 \cdot T/r$) presiunea transmurală este mare.

Edemul alveolar se produce când presiunea din capilarul pulmonar depășește presiunea oncotică intravasculară (25-28 mmHg).

Dispneea îl obligă pe bolnav să se ridice și sunt favorizate edemele la baza plămânilor. Reducerea suprafeței de schimb gazos are efect de șunt dreapta - stânga, tot sângele fiind sustras hematozei. În plus este îngreunată difuziunea gazelor prin edem interstițial. Hipoxia cu scăderea O_2 sub 60 mmHg declanșează refluxul arterioloconstrictor pulmonar Van Enber - Liljestrand care, nefiind selectiv produce constricția tuturor arteriolelor precapilare scăzând și perfuzia alveolelor din vecinătatea alveolelor aerate și apare hipoxia arterială. Inițial CO_2 este eliminat având chiar o ușoară alcaloză prin hiperventilație. Dacă edemul este masiv se produce hiperventilația alveolară cu hipoxemie și acidoză respiratorie, factori ce deprimă contractilitatea miocardică. Centru respirator este stimulat maximal prin chemoreceptori; mecanoreceptori juxtacapilari pulmonari și influențe corticale datorită anxietății.

Hipoxia severă și acidoza pot crește permeabilitatea membranei alveolo - capilare ceea ce ar permite pătrunderea coloidelor în alveole și declanșează reflexul de tuse și apariția ralurilor umede.

Consecințele IC

Dispneea este definită ca o senzație conștientă a unei dificultăți în respirație, în mod normal omul nefiind conștient de actul respirator.

Dispneea poate fi secundară unui efort mare sau moderat în cazul sedentarilor. După intensitate poate fi de efort, repaus, permanentă. Există forme de efort care n-au relație cu efortul ca: în cazul emboliei pulmonare sau a unui pneumotorax (spontană); dispneea paroxistică nocturnă din IVS și ortopneea din ICC, BPOC, astm sau paralizia diafragmului.

Mecanismele dispneei

Dispneea apare atunci când actul respirator este excesiv, urmare a unei discordanțe între necesarul ventilator și posibilitățile aparatului toracopulmonar. Când forța generată în mușchii respiratori se apropie de capacitatea maximă apare dispneea ca urmare a transformării stimulilor mecanici în stimuli nervoși. Senzația de efort respirator rezultă printr-un semnal transmis din cortexul motor spre cortexul senzitiv simultan cu comanda motorie eferentă spre mușchii ventilatori.

Senzația de sete de aer apare prin activitatea crescută în trunchiul cerebral.

Senzația de presiune toracică apare prin stimularea receptorilor de iritație vagali.

Clasificarea dispneei

Dispneea de cauză respiratorie: obstrucții ale căilor respiratorii, afecțiuni bronhoalveolare, tulburări de hematoză, tulburări neuromusculare, afecțiuni ale cutiei toracice.

Dispneea de cauză nerespiratorie: cardiacă, anemii, metabolică sau neurologică, stări de șoc.

Dispneea cardiacă este urmarea unei presiuni capilare crescute, secundară unei disfuncții a ventriculului stâng din stenoza mitrală sau unei complianțe ventriculare scăzute. Creșterea presiunii în vasele pulmonare determină edem interstițial care reduce complianța plămânilor și stimulează receptorii în j(juxtacapilari) cu apariția unei respirații rapide și superficiale(tahipneea).

Ortopneea, dispneea din clinostatism este rezultatul alterării efectului gravitațional în poziția culcat cu creșterea presiunilor venoase și capilare prin redistribuirea sângelui de la nivelul abdomenului și membrelor inferioare spre torace. Se poate adăuga și efectul ascensionării diafragmului. Dormitul pe perne scade întoarcerea venoasă. Dacă apare IVD simptomatologia se ameliorează.

Dispneea paroxistică nocturnă este o criză severă de dispnee și tuse(induce anxietate) ce apare noaptea și îl trezesc din somn. Este determinată de:

- creșterea volumului sanguin în cursul nopții prin reabsorbția unor edeme;
- depresia centrului ventilator din cursul somnului reduce ventilația→ hipoxie;
- scade stimulul adrenergic în somn.

Dispneea paroxistică nocturnă trebuie diferențiată de criza de astmă bronșic și bronșită cronică prin acumularea secrețiilor.

Edemul pulmonar acut este o formă severă de astmă cardiac ce are ca substrat edemul interstițial și intraalveolar. Uneori este prima formă de manifestare a unei IVS.

Bolnavul este anxios, agitat, se sufocă, transpiră, este tahipneic, stă în șezut, prezintă tuse cu expectorație abundentă, aerată, spumoasă, rozată. Tegumentele sunt reci și palide, extremitățile sunt cianotice.

Tusea apare urmare stazei pulmonare. În stenoza mitrală cu atriu stâng dilatat se poate produce compresia bronșiilor adiacente.

Hemoptizia, expectorația cu sânge apare în ICS și SM prin efracția vaselor prin creșterea marcată a presiunii venocapilare pulmonare. În staza venoasă cronică se pot rupe venele bronșice, ca efect al creșterii presiunii în venele pulmonare și bronșice și sângele pătrunde în căile respiratorii.

Respirația Cheyne Stokes este o respirație periodică urmare scăderii sensibilității centrului respirator la $p\text{CO}_2$ prin tulburări de irigație locală(ASC), după administrare de depresante(opiacee, barbiturice). În faza de apnee $p\text{O}_2$ scade și $p\text{CO}_2$ crește, este stimulat centrul respirator, se produce hiperventilație și hipocapnee, care inhibă centrul respirator urmată de apnee.

Oboseala, fatigabilitatea apare prin perfuzie insuficientă urmare scăderii DC.

Nicturia apare precoce în IC. În timpul activității diurne, debitul ventriculului stâng se redistribuie, scade fluxul sanguin renal prin vasoconstricție, FG se reduce și diureza este redusă. În cursul nopții se reduce vasoconstricția renală, sau chiar dispare și crește diureza și prin rezorbția unor edeme.

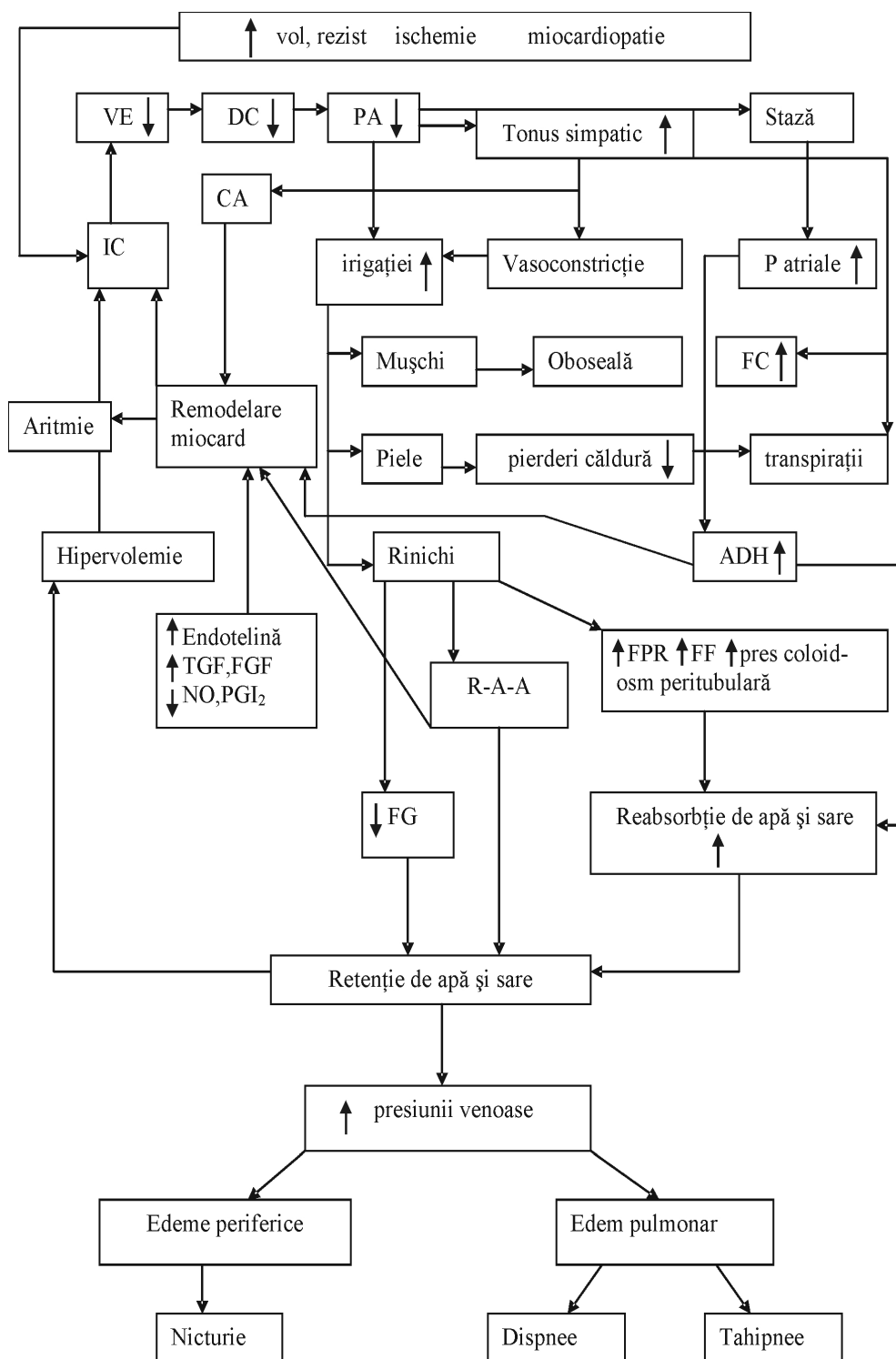


Fig. XVI.3. Consecințele IC

Tulburările cerebrale se prezintă ca:

- cefalee, amețeli, somnolență, obnubilare, confuzie mentală, tulburări psihotice
- deficite neurologice de focar, stări de pseudobulbarism.

Apar la cei cu irigație cerebrală deficitară, dacă au primit sedative sau diuretice prin hipovolemia ce scade debitul cerebral necesar perfuziei cerebrale.

Cianoza, colorația albastră a tegumentelor și mucoaselor se produce prin creșterea Hb reduse din sângele vaselor mici vizibile la valori peste 5g/dl.

Desaturarea hemoglobinei se produce prin:

- oxigenarea insuficientă a sângelui în ICS din EPA sau în staza prelungită din SM
- desaturare crescută a sângelui în circulația sistemică de IC congestivă dreaptă cu stază importantă;
- amestec de sânge venos atunci când apare un șunt dreapta stânga

Ficatul în IC

În ICS ficatul este hipoperfuzat și este afectată zona centrolobulară prin hipoxie. Staza hepatică determină: hepatomegalie, ascită, reflux hepatojugular și disfuncție hepatocelulară.

Ascita apare prin creșterea presiunii venoase sistemice din ICD, creșterea permeabilității capilare și scăderea presiunii coloid osmotice prin scăderea sintezei de albumină.

Hidrotoraxul, acumularea de lichid în cavitatea pleurală apare prin creșterea permeabilității capilare și scăderea presiunii pleurale care scade presiunea interstițială subpleurală.

XVI.4. HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ

HTA este un sindrom clinic caracterizat prin creșterea presiunii sistolice $\pm$ diastolice și reprezintă una din cele mai importante probleme de sănătate publică.

Clasificarea etiopatogenetică a HTA

I. HTA sistolică cu presiune a pulsului crescută prin:

1. Scăderea complianței aortei în ASC;

2. *D.C. sau Volum sistolic crescut* în: fistule arterio-venoase, tireotxicoză, sindrom cardio hiperkinetic, febră, insuficiență aortică, psihogenă, persistența canalului arterial, bloc A.V. complet, anemie, beri-beri, boală Paget.

II. *HTA sistolico-diastolică* prin creșterea rezistenței vasculare periferice (R.P.).

1. HTA esențială.

2. HTA secundară de cauză.

a) *Renală*: P.N.C., S.N. acut și cronic, rinichi polichistic, nefroscleroza arteriolară, nefropatie diabetică, stenoză renovasculară sau infarct renal prin: ASC, hiperplazia fibro-vasculară, obstrucție trombotică sau embolică;

b) *Endocrină*: contraceptive orale, hiperfuncția S.R., boală și sindrom Cushing, hiperaldosteronism primarfeocromocitom, mixedem, acromegalia, hiperparatiroidism .

c) de cauză *neurologică*: psihogene, polinevrite(porfiria acută, saturnism), poliomielită cu leziuni bulbare, secțiunea măduvei spinării, tumori cerebrale, H.T.I. acută, encefalite, tabes dorsal.

d) *alte cauze*: coarctația aortei, creșterea volumului intravascular prin perfuzii, poliarterita nodoasă, hipercalcemia, medicamente(amfetamină, glucocorticoizi, inhibitori MAO, ciclosporine).

e) *etiologie necunoscută*: HTA esențială, toxemia de sarcină, porfirie intermitentă acută.

Patogenia HTA

Se recunoaște existența a **4 factori patogenetici în HTA esențială**:

- factorul genetic,
- sodiul ,
- factori neurogeni,
- funcția și reactivitatea vaselor de rezistență.

Factorii determinanți ai HTA sunt **D.C.** și **R.P.** Presiunea arterială este rezultatul produsului între D.C. și R.P. (**TA = DC x RP**). Deci HTA este urmarea dereglării raportului dintre D.C. și R.P.

D.C. care depinde de F.C. și volumul sistolic (influențat de inotropism, presarcină și postsarcină) crește în prima fază a HTA (forma hiperkinetică) și apoi

scade dar, crește R.P. În mod normal o creștere a D.C. este urmată de o vasoconstricție periferică ce va ajusta fluxul sanguin local prin mecanisme de autoreglare. Persistența unui D.C. crescut duce la modificări vasculare (îngroșarea peretelui vascular, creșterea reactivității la stimuli presori). În continuare creșterea R.P. devine factor determinant al HTA.

Creșterea D.C. se realizează prin: creșterea forței de contracție, creșterea F.C. și mecanismul R.A.A. prin reglarea volemiei, are rol și-n menținerea HTA.

Debitul cardiac în HTA ușoară, la tineri, D.C. este crescut cu 15 % în timp ce RVP este normală.

Cele mai frecvente HTA cu D.C. crescut sunt: HTA renovasculară, din aldosteronismul primar, feocromocitom, HTA la nefrectomizați și dializați, HTA de debut, graniță, sindrom hiperkinetic.

În concluzie: creșterea D.C. per se nu este suficientă pentru a susține o HTA. În multe forme de HTA în faza inițială crește D.C. și apoi crește RVP și se normalizează D.C. Este esențială relația D.C. – circulație sistemică implicând conceptul de autoreglare.

Autoreglarea și HTA Esențială

Autoreglarea a fost luată în considerare pentru o explicație hemodinamică în evoluția HTA cu trecere de la stadiul de D.C. crescut și R.V.P. normală, la R.V.P. crescută și D.C. normal. Face referire la acțiunea intrinsecă a mecanismelor tisulare locale care controlează R.V. și fluxul local. Acționează prin factori metabolici locali (scăderea PO₂, scăderea pH) și factori miogeni.

Autoreglarea este un sistem de control pe termen scurt pentru reglarea fluxului sanguin și nu a presiunii arteriale. Astfel că un D.C. crescut va asigura un flux sanguin excesiv și arteriolele se vor contracta pentru menținerea lui la nivelul necesităților locale și astfel constricția vasculară duce la creșterea rezistenței periferice.

Forme de HTA în care autoreglarea este implicată în creșterea RVP:

- HTA prin aport excesiv de sare
- HTA prin stenoza de arteră renală
- HTA cu D.C. crescut în faza inițială.

Rezistența vasculară periferică sau totală(RVP)

RVP se compune din suma rezistențelor vasculare regionale sau de organ, mai ales din componentele arterio-arteriolare ale rezistenței.

Factorii care condiționează RVP sunt funcționali și organici:

- activitatea simpatică, stimularea α adrenergică;
- sistemul R-A $\rightarrow$ vasoconstricție de lungă durată;
- reactivitatea vasculară anormală;
- mecanismele de autoreglare;
- factorii anatomici de la nivelul vaselor de rezistență.

În HTA esențială, D.C. scade și RVT crește în 2 – 10 ani. În HTA severă RVP poate crește de 2 – 3 ori. Modificările R.V. regionale au importanță în dezvoltarea

complicațiilor HTA în organe țintă. Cunoașterea factorilor de creștere a RVP este importantă pentru abordarea terapeutică.

Blocantele de Ca, inhibitorii enzimei de conversie, simpaticoliticele, vasodilatoarele cu efect direct pe fibra musculară netedă influențează RVP.

În fazele inițiale ale HTA crește tonusul venos urmat de redistribuirea volumului sanguin; creșterea volumului sanguin în regiunea cardio-pulmonară; accelerarea întoarcerii venoase cu menținerea unei presiuni de umplere adecvată și D.C. crescut.

Creșterea R.P. este urmarea unui dezechilibru între factorii vasopresori și depresori.

Factorii vasopresori depind de :

1. **Activitatea simpatoadrenergică.** Aproape toți hipertensivii au o hiperreactivitate determinată genetic. Hipertonia simpatică acționează:
 - periferic prin stimularea receptorilor alfa și determină vasoconstricție arterio-
lo-capilară;
 - cardiac prin stimularea receptorilor beta din cord care produc și creșterea for-
ței de contracție și creșterea F.C. și a D.C.
Intervine și venoconstricția care crește întoarcerea venoasă spre inimă.
 - renal prin alterarea raportului presiune - natriureză cu retenție hidrosalină
2. **Mecanismul renină- angiotensivă - aldosteron**

Secvența de activare este următoarea: scăderea presiunii de perfuzie renală, depleția sodică → stimulează aparatul juxtaglomerular → secreție de renină → acțio-
nează asupra angiotensinogenului I → (E. conversie) angiotensină II care are 2 efecte:

- vasopresor cu creșterea R.V.P.
- stimularea secreției de aldosteron → acționează în tubul contort distal → creș-
terea reabsorbției de Na → bilanț de Na pozitiv → retenție de apă și expansiu-
nea lichidelor extracelulare.

Renina influențează homeostazia Na prin modificarea fluxului sanguin renal și eliberarea de aldosteron din CSR care crește retenția de Na și crește volumul de lichid extracelular (scade eliberarea de R).

Factorul determinant este statusul volemic legat de aportul alimentar de Na.

Sistemele vasodepresoare renale

1. Sistemul kalicreină- kinine

Cele mai importante sunt kalicreina și bradikina. Există un sistem de activare și reglare locală având efecte vasodilatatoare. Deci, kininele renale influențează doar circulația renală. Kininele renale sunt implicate în excreția de Na, H₂O și K . Natriureza este stimulată în prezența unui bilanț sodic pozitiv, excreția kalikreinei crește în depleția de Na. Au rol de modulatori negativi ai ADH.

2. Sistemul prostaglandinelor. Endoperoxizii și PGE₂ și PGI₂ stimulează secre-
ția de renină, PGF₂ are rol inhibitor. PGE și PGA induc vasodilatație și natriureza. PGE₂ crește fluxul medular.

Indometacinul reduce fluxul medular și în papile. Asupra vaselor au efecte locale de vasodilatație sau vasoconstricție. Contracarează acțiunea vasoconstrictoare a angiotensinei II.

3. *Lipidele neutre renomedulare; lipidul neutru renomedular antihipertensiv(ANRL)*

Rolul electroliților în HTA

Rolul Na în patogenia H.T.A.

A fost evidențiat prin studii epidemiologice, experimentale, terapeutice și clinice. Rinichiul are rol important în homeostazia Na.

Elemente de fiziologie: Na filtrat în glomeruli se reabsoarbe aproape 99 % în segmentele tubulare renale astfel: activ în tubul contort proximal(70%), tubul distal și colector; pasiv în ansa Henle.

Apa se reabsoarbe pasiv cu excepția tubului colector unde se face activ sub influența ADH. Eliminările de Na și H₂O depind de mecanisme complexe hormonale sau hemodinamice.

Alterarea excreției de Na în HTA se întâlnește în:

- defectul tubului contort distal determinată genetic și manifestată prin creșterea sensibilității la acțiunea aldosteronului și a FNA;
- dereglarea secreției de aldosteron și a metabolismului sării;
- creșterea rezistenței vasculare renale cu reducerea FSR prin hiperreactivitatea SNS via α receptori la cei cu sensibilitate crescută la sare;
- hipersecreția de factori natriuretici plasmatici și sau atriali;
- deficiența substanțelor vasodepresoare renale (PG) care reduce fluxul papilar renal (limitează excreția de Na).

Bilanțul de Na pozitiv se manifestă mai mult prin creșterea conținutului în Na al pereților arteriali care mărește tonusul și hiperreactivitatea vasculară (mecanism patogenetic important în HTA).

Calciul a fost implicat în patogeneza unor forme de HTA: aport scăzut de Ca →HTA; Ca crescut în citoplasma leucocitelor. Se pare că există o legătură între HTA sensibilă la Na și Ca. Secundar excesului de Na și incapacității rinichiului de a o elimina apare o creștere a factorului natriuretic plasmatic care inhibă Na-K-ATP aza sensibilă la ouabaină și determină acumularea de Ca intracelular, și hiperreactivitatea mușchiului neted vascular.

Reactivitatea vasculară în HTA

Hiperreactivitatea vasculară este una din conceptele cele mai răspândite considerată ca o anomalie intrinsecă a celulei musculare netede a vasului cu implicații în procesul energetic al contracției – relaxării.

Modificările funcționale vasculare

S-a constatat creșterea sensibilității vasului la stimuli vasoactivi (scade concentrația prag) ca: NE, E, angiotensina, vasopresina, aldosteron, endotelina. Răspunsul vascular este mai mare în circulația sistemică și mai puțin în rinichi și circulația cerebrală. S-a evidențiat că 1/3 din bolnavii cu HTA cu valori crescute de NE se corelează cu T.A. diastolică. Se consideră că mecanismul inițial al creșterii RVP este alterarea funcțională a vasului sugerând existența unor mecanisme celulare care modulează răspunsul vasului la stimulii presori.

Rolul endoteliilor vasculare

Disfuncțiile endoteliale pot determina descuamări ale endoteliilor mai ales la bifurcații arteriale cu eliberarea de factori vasoactivi: de relaxare sau vasoconstricție.

Prostaglandinele endoteliale (PGH_2 , tromboxan A_2 și ROS) sunt vasoconstrictoare;

PGI_2 (prostaciclina) relaxează musculatura netedă vasculară prin activarea adenilciclazei și creșterea cAMP (acționează și prin eliberarea de NO);

EDHF (endothelium derived hyperpolarizing factor), hiperpolarizare endotelio dependentă ce poate fi cauzată de acetilcolină;

EDRF (factor de relaxare endotelial) sau oxidul nitric (NO) are acțiune vasodilatoare prin stimularea guanilat ciclazei și creșterea cGMP (scade Ca intracelular și defosforilează lanțurile de miozină ușoară); eliberarea este stimulată de factori umorali (acetilcolină, bradikinină, histamină, ADP, ATP, trombină, substanță P) și factori fizici (flux sanguin, presiune);

Endotelina stimulează creșterea Ca intracelular prin intermediul fosfolipazei C; s-au evidențiat concentrații crescute în HTA, șoc cardiogen, IMA.; stimulează secreția de aldosteron; produce mitoze în fibra netedă; are efect vasoconstrictor puternic; este inhibată de renină.

S-R-A-A, endoteliul este suportul enzimei de conversie a AI în AII;

Hipoxia și anoxia produc coronaroconstricție prin mecanism endoteliodependent (scade cGMP prin scăderea guanilatciclazei).

Factorii neurogeni în HTA

Intervenția SNC în HTA se face prin SNA (autonom) care intervine în variațiile D.C. prin simpatic și vag cât și în RVP prin simpatic și control umoral prin: ACTH, vasopresină, sistem R.-A.-A, catecolamine, opioide.

Sistemul nervos simpatic

Activarea SNC și eliberarea de catecolamine influențează determinanții principali ai TA sistemic: D.C., RVP, volemia.

Mecanismele activării presoare simpatice: stimularea vaselor de rezistență pe calea α -receptorilor crește tonusul arteriolar; stimularea inimii prin β receptori mărește D.C. prin efect inotrop și cronotrop pozitiv; stimularea α receptorilor venoși mărește tonusul vaselor de capacitanță, facilitează întoarcerea venoasă, umplerea ventriculară și

secundar D.S. și D.C; la nivelul rinichiului prin stimulare β adrenergică crește secreția de renină, AII și aldosteron, produce retenție de Na prin creșterea secreției de aldosteron, scăderea FSR și a FG prin stimulare α adrenergică.

Rolul reflexelor baroreceptoare

Reprezintă un sistem de control sensibil și eficient cu rol inhibitor pe centrul vasomotor central. Disfuncția reflexului baroreceptor poate fi un element declanșator al HTA. Este format din: baroreceptorii din sinusul carotidian și crosa aortei; fibrele aferente ale nervului glosotaringian și vag și nucleul tractului solitar. Are conexiuni cu: cortexul, hipotalamul, sistemul limbic. Disfuncția baroreceptoare se manifestă prin readaptarea reflexului la un nivel mai ridicat al TA.

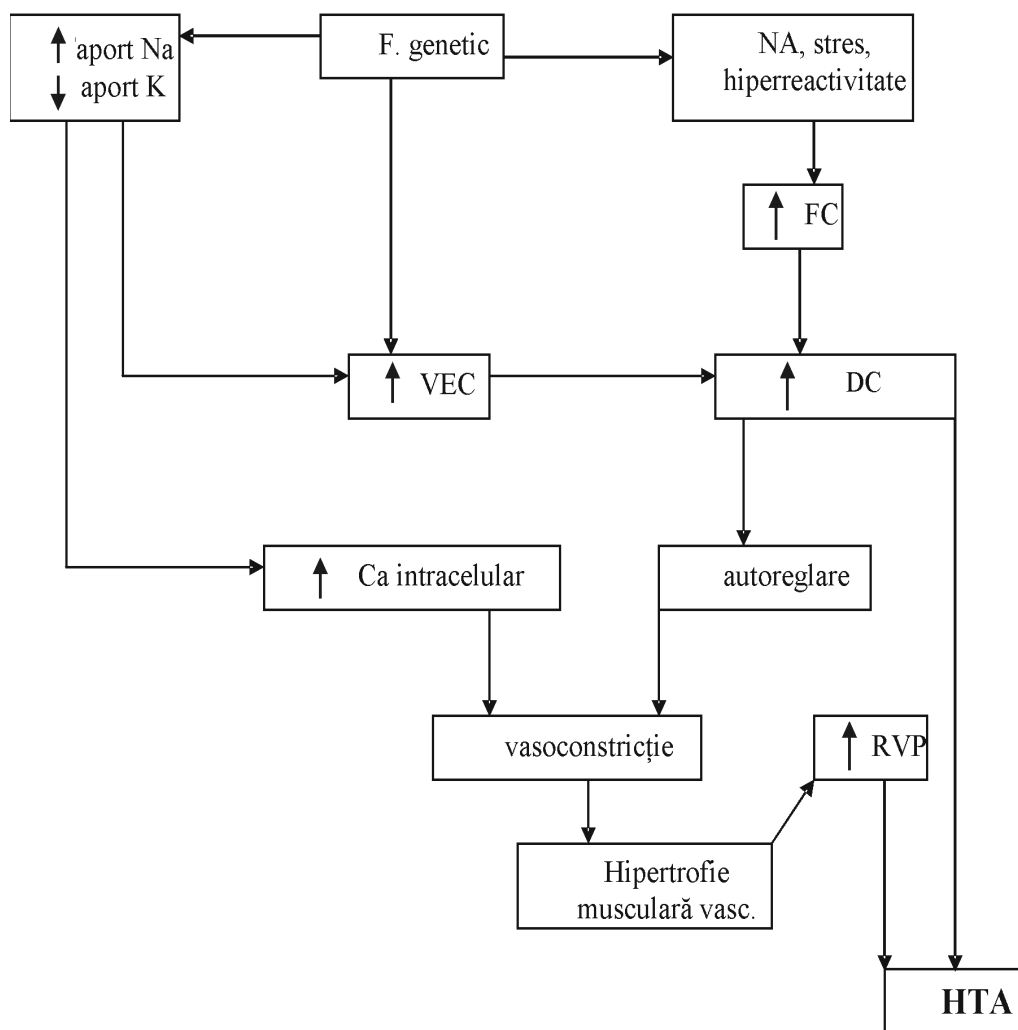


Fig. XVI.4. Factorii patogenici în HTA

Rezistența la insulină și/sau hiperinsulinemia este obișnuită la cei cu D.Z. tip II și obezitate care apar mai frecvent la hipertensivi; este prezentă și la cei slabi fără D.Z.; sunt rezistente în special țesuturile implicate în homeostazia glucozei (produc hiperinsulinemie).

Obezitatea crește D.C. prin creșterea volumului sanguin; prin asocierea cu dislipidemii care influențează relaxarea endotelială (LDL influențează reendotelizarea); rezistență la insulină; efect simpatic direct al aportului caloric crescut.

Factori genetici: este unanim acceptată implicarea lor în patologia HTA(20 gene); nu s-a putut demonstra tipul de transmitere; ereditatea este probabil multifactorială sau un număr de defecte genetice diferite prezintă fiecare o presiune sanguină crescută ca una din expresiile fenotipice; au fost constatate și defecte monogenetice care au ca și consecință TA cum sunt:

Factorii de mediu: stressul psiho social determină o stare de hipertonie simpatică care prin intermediul catecolaminelor crește RP, D.C. și F.C., profesia, consumul de alcool, aglomerația, numărul de membrii din familie; aportul de sare.

Factori care modifică evoluția HTA: *vârsta*; *sexul*; mai frecventă la bărbați până la 50 ani, după, în menopauză crește riscul la femei; *rasa*: mai frecventă la rasa neagră; *obezitatea*: asociere frecventă cu HTA, scăderea greutateii în unele cazuri, normalizează tensiunea; *fumatul*: nicotina determină eliberarea de adrenalină din terminațiile adrenergice ; factor de risc pentru ASC, ce determină în secundar creșterea T.A.; *consumul de alcool, cafea*: excesul cronic de alcool se corelează cu T.A.; consum excesiv de cafea crește T.A. prin efect simpaticomimetic; *Colesterolul seric, intoleranța la glucoză*.

HTA secundară

HTA renală

HTA este urmarea alterării funcției renale de eliberare a Na și lichidelor cu hipervolemie și alterării secreției renale a substanțelor vasoactive determinând o modificare ischemică a tonusului arteriolar.

HTA renovasculară apare urmare a ischemiei prin stenoza arterelor renale ce activează sistemul renină – angiotensină. A.G.II circulantă crește presiunea arterială, direct prin vasoconstricție; prin stimularea secreției de aldosteron cu retenție de Na consecutivă și prin stimularea sistemului nervos adrenergic. Acțiunea sistemului R.A. depinde de bilanțul Na și SN vegetativ.

HTA renoparenchimatoasă

Mecanismul principal este tot sistemul R.A. cu retenție hidrosalină și hipervolemie, crește D.C.; perfuzia scăzută se datorează modificărilor inflamatorii și fibroase ce afectează mai multe vase intrarenale mici.

Boli renale cu HTA secundară: G.N.A. și G.N.C.(HTA se produce prin mecanisme renindependent, volum dependent și asociate); nefropatia diabetică: leziunile vasculare scad irigarea nefronilor cu descărcări de renină și HTA; transplante renale;

datorită stenozei unei artere distale ca urmare a episoadelor de rejet tratate; P.N.A.; boala polichistică renală prin pierderea medulei și mecanism renopriv; hidronefroza.

HTA endocrină

1. HTA adrenală în anomalii ale corticalei suprarenale (SR)

a) **Hiperaldosteronismul primar - sindrom Conn** este o tumoră a CSR sau hiperplazia difuză a glandei; este caracterizat de secreție crescută de aldosteron și corticosteron; HTA; hipoK cu eliminări urinare de K; alcaloză; stare diabetică frustră.

b) **Sindrom Cushing** se caracterizează prin retenția de Na datorită secreției exagerate de glucocorticoizi și secreție crescută de mineralocorticoizi;

c) **Feocromocitom** (tumori cromatofine localizate în medulara SR); produc secreție crescută de epinefrină și norepinefrină; acțiune alfa excitantă a noradrenalinei; acțiune Beta excitatoare a adrenalinei ce determină creșterea D.C., tahicardie, tulburări vegetative. Noradrenalina determină vasoconstricție periferică și bradicardie.

d) **Acromegalia**(tumoră hipofizară): HTA, ASC coronariană și hipertrofia cardiacă.

HTA de origine cardio-vasculară

Este caracterizată de: D.C. crescut; F.C. mare; elasticitatea aortei scăzute;

1. **Coarctația aortei:** stenoza istmului aortic HTA sistolico-diastolică; crește TA la membrele superioare.

2. **Sindroame cardiace hiperkinetice:** HTA labilă sistolică; crește presiunea sistolică și D.C.; emotivitate și instabilitate afectivă.

3. **HTA prin creșterea D.C.** în: bloc A.V. complet: bradicardie excesivă; insuficiență aortică: scade T.A. diastolică datorită regurgitării; hipertireoză: crește T.A. sistolică și scade R.P.; carența de vitamina B1 (beri-beri); osteita deformantă hipertrofică Paget; șunturi arterio-venoase care cresc debitul circulator.

HTA în boli neurologice

HTA de defrenare: modificări ale aparatului presoreceptor(bulb carotidian, arc aortic, nerv glosfaringian și vag) prin leziuni traumatiche, toxice, compresiuni; polinevrite; porfirie acută intermitentă; meningite TBC; tumori infiltrative.

Caracteristici: HTA moderată, tahicardie, TA puțin influențată de ortostatism și ganglioplegie, comprimarea sinusului carotidian nu modifică presiunea arterială și frecvența pulsului.

HTA prin reacții medicamentoase

1. **Contraceptive orale:** efectele estrogenilor asupra S-R-A-A; efectele progesteronului – crește secreția de renină și aldosteron; estrogenul stimulează sinteza hepatică a angiotensinogenului, substratul reninei; Cele care dezvoltă HTA probabil prezintă: sensibilitate vasculară crescută la A.G.II; prezintă boli renale ușoare; factori ereditari; vârstă peste 35 ani; obezitate. Concluzia ar fi că aceste medicamente demască femeile cu HTA esențială.

1. **Inhibitorii monoaminoxidazei (IMAO)** utilizați în tratamentul depresiilor;

2. **Estrogenii și progesteronii sintetici;**

Efectele HTA

1. Efecte asupra cordului

Inițial cordul răspunde la suprasarcina impusă de presiunea crescută prin hipertrofia concentrică a V.S. (creșterea grosimii peretelui). În timp nu mai poate compensa și ventriculul se dilată și apar semne de I.C. și ischemie miocardică.

2. Efecte neurologice.

a) *Modificări retiniene*: retina este singurul țesut unde arterele și arteriolele pot fi examinate direct. HTA determină: spasm focal și îngustare progresivă a arteriolelor; hemoragii, exudate, edem papilar.

b) *Disfuncția S.N.C.*: cefalee, amețeală, vertij, tulburări de vedere. Sunt urmare a ocluziei vasculare, hemoragiei sau encefalopatiei. Infarctul cerebral este urmare a ASC. Encefalopatia HTA: HTA severă, tulburări de conștiință, HTI, retinopatie cu edem papilar și apoplexii.

Mecanism: edem cerebral prin dilatația arteriolelor cerebrale și creșterea permeabilității vasculare.

3. Efecte renale: leziunile aterosclerotice ale arteriolelor aferente, eferente și capilare glomerulare; ele determină scăderea ratei de filtrare glomerulară și disfuncție tubulară; apare proteinuria, hematuria microscopică; I.R. (10% din decesele secundare HTA).

4. La nivelul vaselor mari: pierderea elasticității și hipertrofia musculaturii.

Mecanisme: ateroscleroză accelerată și dilatarea și rigidizarea arterelor la nivelul laminei interne și medii. Rezultă scăderea complianței și distensibilității vaselor mari.

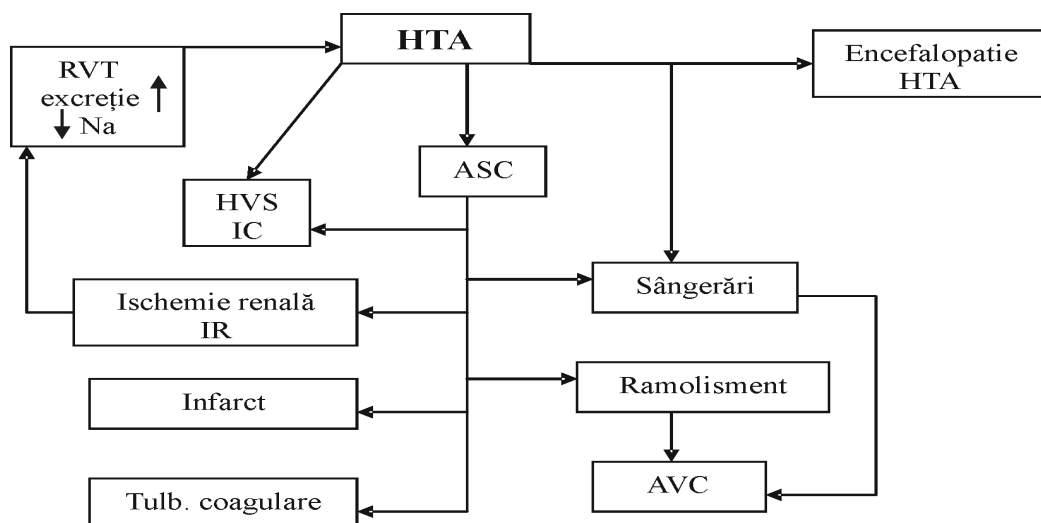


Fig. XVI.5. Efectele HTA

XVII. APARATUL EXCRETOR

XVII.1. Insuficienta renala acută

IRA este un sindrom acut determinat de pierderea totală sau parțială a funcțiilor renale, caracterizat fiziopatologic de un declin rapid al F.G. sub 10 ml/min și clinic prin oligoanurie, retenție azotată și tulburări ale echilibrului hidroelectrolitic și acido-bazic.

Clasificare :

I.I.R.A. prerenală(funcțională, azotemie prerenală) în care rinichii sunt normali.

II.IR.A. renală (intrinsecă, organică) produsă de boli ale parenchimului renal.

III.I.R.A. post renală(mecanică, obstructivă) prin obstrucție acută a tractului urinar.

I. I.R.A. prerenală cuprinde 50- 80% din I.R.A. Deși, rinichii sunt indemni hipoperfuzia severă sau prelungită poate conduce la o leziune renală parenchimatooasă ischemică și azotemie renală intrinsecă.

Cauze :

1. Hipovolemia secundară din:

- hemoragii, arsuri, deshidratare,
- pierderi gastrointestinale: vărsături, drenaj, diaree,
- pierderi renale: diuretice, diureză osmotică, ICSR,
- sechestrare de lichid extravascular: pancreatite; peritonite; traumatism; arsuri, hipalbuminemie.

2. Debit cardiac scăzut din: boli miocardice, valvulare, pericardice, aritmie, tamponadă, insuficiență cardiacă congestivă severă, HTP, embolie pulmonară.

3.Vasodilatație sistemică: septicemii cu gram negativi; antihipertensive; scăderea postsarcinii; anesteziei, anafilaxiei.

4. Vasoconstricție renală: hipercalcemie; norepinefrină; epinefrină; ciclosporină, amfotericină B; inhibitorii ciclooxigenazei; inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei.

5.Sindrom de hipervâscozitate: mielom multiplu; macroglobulinemie; policitemie.

Pierderile în dauna volumului intravascular, scăderea volumului arterial "efectiv" conduce la scăderea T.A. medie care va stimula baroreceptorii arteriali cu declanșarea de răspunsuri pentru menținerea T.A.: activarea S.N. simpatic; activarea sistemului R.A.A., eliberarea de vasopresină și endotelină.

Eliberarea acestor substanțe induce centralizarea circulației cu vasoconstricție splahnică și musculocutanată, cu reducerea pierderilor prin glandele sudoripare. Este păstrată perfuzia cerebrală și cardiacă.

Receptorii de întindere din arteriolele aferente, răspunzând la reducerea presiunii de perfuzie declanșează relaxarea celulelor musculare netede și vasodilatație (au-

toreglare). Este mărită biosinteza prostaglandinelor renale vasodilatatoare (prostaciclina, PGE₂) și a oxidului nitric care dilată preferențial arteriolele aferente.

Angiotensina II produce vasoconstricție preferențială în arteriolele eferente. În acest fel va fi menținută presiunea intraglomerulară și fracția filtrată este crescută.

În hipoperfuzia severă aceste mecanisme compensatorii sunt depășite și la nivelul rinichiului se produce vasoconstricție severă cu ischemie și scăderea F.G.

Ischemia prelungită determină leziuni de necroză tubulară și leziuni disrumptive ale M.B.(membranei bazale) a tubilor, care nu mai reabsorb selectiv apa și electroliții. Rezultă o accentuare a oligoanuriei și reabsorbția unor produși toxici care se adaugă retenției azotate. Scăderea F.G.; creșterea reabsorbției tubulare și creșterea catabolismului proteic realizează azotemia extrarenală.

II. I.R.A. intrinsecă se produce prin:

1.Obstrucție renovasculară bilaterală sau unilaterală în rinichi unic funcțional prin:

- obstrucția arterei renale în ASC, tromboză, vasculite, anevrism disecant, embolism;
- obstrucția venei renale prin tromboză, compresie.

2. Boli ale microvascularizației sau glomerulilor: glomerulonefrite și vasculite, sindrom hemolitic uremic; purpură (PTT); CID; toxemia din sarcină; HTA accelerată; nefrite de iradiere; LED, sclerodermie.

3. Necroză tubulară acută prin următoarele mecanisme:

- ischemic, la fel ca în IRA prerenală și-n complicații obstetricale;
- toxine exogene: substanțe de contrast, ciclosporine, AB, citostatice(cisplatin), solvenți organici (etilen glicol), săruri de metale grele, anestezice etc;
- toxine endogene: pigmenți heminici(rabdomioliză, hemoliză), acid uric, oxalații, mielom.

4. Nefrite interstițiale

- alergice: AB, beta-lactamide, sulfonamide, trimetoprim, rifampicină, , inhibitori de ciclooxigenază, diuretice(captopril).
- infecții: bacteriene (PNA, leptospiroza), virale, fungice
- infiltrații: limfom, leucemie, sarcoidoză
- idiopatică

5. Depozite intratubulare obstructive prin: proteine din mielom, acid uric, oxalați, acyclovir, metotrexat, sulfonamide.

6. Rejecție de alogrefă renală

Patogenie

Mecanismele IRA de cauză renală pot fi grupate în mecanisme ischemice și toxice care pot induce necroză tubulară acută.

IRA ischemică prezintă în aceleași boli ca și IRA prerenală, dar nu se remite la fel de rapid după reluarea perfuziei renale normale, se produce afectarea ischemică a celulelor tubulare (epiteliu) care necesită 1—2 săptămâni pentru refacere. În cazuri grave se produce necroză corticală bilaterală și IR ireversibilă.

Mecanismele prin care hipoperfuzia renală deteriorează F.G. :

- alterarea hemodinamicii renale cu reducerea perfuziei și a F.G.(nefropatia vasomotorie);
- obstrucția fluxului urinar în tubi prin celule sau detritusuri (cilindrii) din epiteliul ischemiat;
- retrodifuziunea pasivă transtubulară a F.G. datorită epiteliul tubular ischemiat și cu necroze ce alterează permeabilitatea permițând trecerea ultrafiltratului în interstițiu. Consecințele sunt: oligoanuria, scăderea hipertoniilor medulare(afectarea mecanismului de concentrare a urinei) și trecerea neselectivă de apă și electroliți din interstițiu spre capilarele peritubulare (presiune oncotică mare);
- activarea neutrofilelor din vase și leziunile mediate de neutrofile(eliberează mediatorii vasoconstrictori).

Faza incipientă de la câteva ore la zile este perioada de dezvoltare a ischemiei în care scăderea F.G., scăderea fracțiunii filtrate (FPR) și ischemiile compromit oxigenarea renală.

Ischemia celulelor endoteliului are la bază blocarea producerii de vasodilatori(NO, prostaciclina) și a eliberării vasoconstrictorilor (endotelina).

Ischemia celulelor tubulare renale este mai accentuată în porțiunea dreaptă a tubului proximal și ramură ascendentă a ansei Henle, regiuni care străbat joncțiunea cortico-medulară și medulara externă, au un aranjament unic al vascularizației în contracurent și sunt ușor hipoxice la normal. Au un necesar mai mare de O₂ datorită transportului activ de sodiu (ATP dependent). Produc ATP doar prin fosforilarea oxidativă mitocondrială (O₂ dependent) și nu din glicoliză anaerobă.

Ischemia celulară determină: epuizarea ATP-ului; inhibiția transportului activ(Na); edemațierea celulei; acumularea Ca intracelular; alterarea metabolismului fosfolipidic, formarea de radicali liberi și peroxidarea lipidelor membranare.

Această fază poate fi reversibilă prin restabilirea fluxului sanguin renal.

În *faza de stare* care durează 1-2 săptămâni, RFG rămâne scăzut la 5-10ml/min chiar prin corecție hemodinamică. Motivele acestei stabilități sunt: defect epitelial celular stabil, vasoconstricție intrarenală persistentă, eliberare anarhică de mediatorii vasoactivi din endoteliile lezate(NO și endotelina), congestia vasculară medulară cât și leziunile induse de ROS și alți mediatorii derivați din leucocite sau celulele parenchimului renal.

Cei mai frecvenți mediatorii cu rol în IRA sunt: NO, endotelina, FNA, glicina, ATP, Ca citosolic, ROS, fosfolipaza A₂, molecule de adeziune celulară(integrine, selectine), factori de creștere(epidermal-EGE, insulin like-IGF).

Leziunile mediate de radicalii liberi sunt cele mai grave în timpul reperfuziei și reoxigenării. Epiteliul tubular necrotic permite scurgerea solvenților filtrați, creatinină, uree, făcând F.G. ineficientă.

Leziunea celulelor epiteliale determină vasoconstricție secundară prin feed-back tubuloglomerular. Deteriorarea reabsorbției în segmentele proximale este însoțită de creșterea ei în tubul distal și de constricția arteriolelor aferente adiacente cu compromiterea perfuziei și F.G.

Faza de recuperare este definită de regenerarea celulelor tubulare și revenirea FG la nivel fiziologic.

IRA prin mecanism ischemic apare mai frecvent după intervenții laborioase pe sistemul cardiovascular, la bolnavii cu hemoragii, deshidratați sau în sepsis.

IRA nefrotoxică

Rinichii sunt caracterizați de o irigație bogată (30% din D.C.), capacitate de concentrație a toxinelor în interstițiul medular prin circulația renală în contracurent și celule epiteliale renale (transportori specifici).

Aminoglicozidele și *Cisplatinul* din F.G. sunt acumulate în celulele tubului proximal după interacțiunea cu rezidurile fosfolipidice din marginea în perie a membranei și interferează procesarea fosfolipidelor de către lizozomi, induc leziuni mitocondriale, inhibă activitatea ATPazei și transportul solviților, leziuni membranare prin RO. Ambele cauzează și vasoconstricție prin feed-back tubuloglomerular.

Substanțele de contrast produc un declin acut a RFG, sediment benign urinar, excreție fracționată a Na scăzută și leziuni tubulare în formele severe.

Mecanisme: vasoconstricție și ischemie prin eliberarea endotelinei; toxicitate tubulară directă; precipitare intraluminală a proteinelor sau cristalelor de acid uric.

Ciclosporina produce vasoconstricție, ischemie, contracția celulelor mezangiale și scăderea suprafeței de filtrare.

Amfotericina B acționează prin vasoconstricție renală și toxicitate directă tubulară.

Rabdomioliza și *hemoliza* cauzează IRA la hipovolemici și acidotici.

Mioglobina și *Hb* au efecte toxice directe pe celulele epiteliale tubulare, induc cilindrii intraluminali și inhibă oxidul de azot determinând vasoconstricție și ischemie la cei cu hipoperfuzie renală.

III. Insuficiența postrenală(5%) prin obstrucție la nivelul:

1. Ureteral: calculi, cheag, necroză papilară, cancer, compresie externă (fibroză retroperitoneală).

2. Col vezical: vezică neurogenă, hiperplazie prostatică, calculi, cancer, cheag de sânge.

3. Uretră: stricturi, valve congenitale, fimoză.

Cele mai frecvente sunt obstrucțiile ureterale fie prin:

- obstrucție intraluminală: calculi, trombi, papile păstoase;
- infiltrarea peretelui ureteral în neoplazie;
- compresiune externă: fibroză retro peritoneală, neoplazie, abces, ligaturare chirurgicală.

Scăderea F.G. este urmarea creșterii presiunii intraluminale, distensia pelvisului și a calicelor.

Din punct de vedere clinicobiologic fazele IRA sunt:

- **faza preanurică** durează 24-36 ore, se manifestă prin: semnele bolii de bază, oligoanurie (500-300ml/24h); uree sanguină 50-80 mg/dl; Cr.sg. 1,2-1,4mg/dl.
- **faza anurică** durează 9-17 zile; manifestări digestive, cardiovasculare, neurologice, respiratorii, cutanate, renale și generale.
- **faza poliurică** se caracterizează prin îmbunătățirea stării generale, poliurie
- **faza de recuperare funcțională** se caracterizează prin poliuria corijabilă prin aport hidric. Scade retenția azotată, FG crește progresiv timp de un an, funcțiile tubulare se normalizează.

Fiziopatologia complicațiilor IRA

1. **Supraîncărcarea volemică intravasculară** este urmarea scăderii eliminărilor de apă și Na. Se manifestă prin: raluri, edeme periferice, edem pulmonar. HTA apare rar în nefroscleroză hipertensivă.

2. **HiperK**: K crește cu 0,5 mmol/zi, la cei cu oligurie; este foarte severă la cei cu acidoză, rabdomioliză, hemoliză, liză tumorală; produce anomalii EKG, parestezii, slăbiciune, paralizie flască.

Hipo K apare în nefrotoxicitatea prin aminoglicozide, cisplatin, amfotericină B (leziuni epiteliale profunde).

3. **Acidoza metabolică**: zilnic se elimină 50-100 mmol acizi nonvolatili, este severă când se suprapune pe stări cu producție endogenă.

Alcaloza apare doar prin greșeli terapeutice.

4. **Hiperuricemia**: acidul uric se elimină prin F.G. și secreție tubulară.

5. **Hiperfosfatemia** apare prin rabdomioliză, hemoliză și liză tumorală.

6. **HipoCa, hiper Mg**, anemia, prelungirea timpului de sângerare, infecție

XVII.2. Insuficiența renală cronică

Etiopatogenia IRC

I. Nefropatii glomerulare

1. GNC primare
2. GNC secundară din: amiloidoză renală, glomerulo scleroză diabetică, nefropatie lupică, nefropatie din purpura reumatoidă;

II. Nefropatii interstițiale: bacteriene și nebacteriene.

1. PNC
 - primară fără obstrucție;

- secundară cu obstrucție: stenoza joncțiunii pielo- ureterale, fibroza retroperitoneală; fibroza ureterală; disectazia colului vezical; adenom prostatic; litiază renală; procese tumorale benigne și maligne; reflux vezico –ureteral; stricturi ureterale.

III. Nefropatii vasculare: nefroscleroza comună; nefroscleroza malignă; obstrucția arterei renale; tromboza venei renale; scleroze sistematizate; DZ.

IV. Nefropatii din disproteinemii: amiloidoza; mielom multiplu; B. Waldenstrom; crioglobulinemia mixtă Ig A-IgM.

V. Nefropatii ereditare: polichistoza renală; sindrom Alport; cistinoza; acidoza tubulară; rinichiul displazic.

VI. Nefropatia endemică balcanică

VII.TBC renală: prin iradiere, prin intoxicații cu metale grele:Pb, Cd, Au ,Hg, sarcoidoză.

IX. Alte nefropatii

În ordinea frecvenței sunt: GNC, PNC, polichistoza renală, nefropatiile vasculare.

Patogenia IRC

I Teoria clasică a nefronilor patologici

Nefronii ar fi lezați din punct de vedere anatomic în grade diferite și la nivele diferite. Tipuri de leziuni ale nefronilor: nefroni de formă normală dar hipertrofiați; nefroni cu glomeruli normali sau hipertrofiați dar cu tubi atrofiați; nefroni cu glomeruli lezați dar cu tubi normali; nefroni cu tubi care prezintă alternativ segmente dilatate și atrofiate. Haosului anatomic îi corespunde haosul funcțional. Este rupt echilibrul glomerulo tubular al nefronilor lezați, iar urina finală va fi rezultatul acțiunii tuturor nefronilor.

II Teoria nefronilor intacti conform căreia există 2 populații de nefroni:

- intacti morfologic și funcțional;
- lezați, total nefuncționali.

Se presupune inițial că procesul distructiv interesează numai o parte din nefroni care își pierd funcția. Grupul restant suferă o adaptare funcțională în sensul creșterii FG, precum și procesul de transport tubular per nefron. Nefronii sunt supuși unui efort osmotic permanent. Pe măsură ce scade numărul nefronilor restanți, efortul efectuat crește. Se asigură formarea urinei, însă se limitează funcția renală. Volumul nefronilor restanți crește de 10-20 ori(TCP) și capacitatea funcțională crește cu 150%.

Fiziopatologia IRC

Clasificarea fiziopatologică a IRC

1. IRC deplin compensată cu reducerea Cl_{cr} (120-70ml/min), limitarea capacității de concentrație, fără retenție, umoral relații normale. Mecanisme de compensare sunt rezervele anatomo-funcționale.

2. IRC în stadiu de retenție compensată prin:

- **poliurie** Cl_{cr} 60-40ml/min, Cr 1,5-2mg/dl, D-1022, H-4-3,5mil/mmc;
- **retenție azotată fixă** Cl_{cr} 30-12ml/min, Cr 3-4mg/dl, D-1017, H 3,5-3mil/mmc, uree sanguină peste 100mg/dl;

Retenție moderată, fără semne clinice, cu sau fără semne moderate de IRC.

Mecanisme de compensare: hipertrofia nefronilor restanți, poliuria compensatorie și HTA și retenția azotată fixă.

3. Stadiu de IRC decompensată

Cl_{cr} - 30-12ml/min, Cr 4-5mg/dl, D-1010-1011, H-3-2,5mil/mmc, uree sanguină peste 100mg/dl, osmolaritate plasmatică alterată.

Mecanismele de compensare sunt depășite.

4. Stadiu de uremie

Cl_{cr} sub 12ml/min, Cr peste 6mg/dl, D sub-1010, H-2,5-2mil/mmc, uree sanguină 300-500mg/dl, osmolaritate plasmatică alterată; manifestări viscerale multiple, tratament conservator.

5. Uremie depășită

Cl_{cr} sub 5ml/min, Cr, uree sanguină variabile, D -1010, H-2,5-2mil/mmc, uree sanguină 300-500mg/dl, osmolaritate plasmatică alterată.

Mecanisme de compensare: hemodializă, dializă renală, transplant renal.

Mecanisme compensatorii în IRC

Activarea rezervelor anatomo funcționale când o parte din nefroni sunt lezați.

Hipertrofia nefronilor restanți urmată de creșterea FG per nefron și creșterea funcțiilor tubulare pentru asigurarea balanței glomerulo-tubulare.

Poliuria compensatorie. Există diureză apoasă care depinde de aportul de lichide și ADH și diureză osmotică ce depinde de încărcătura osmotică a FG. În acest fel se explică variațiile diurezei, ale densității urinare între 1001-1040, ale osmolarității urinare între 50-1300 mOsm. Această elasticitate funcțională a rinichiului este alterată în IRC. Poliuria compensatorie (peste 2000 ml/24 h cu densitate sub 1018).

HTA crește fracția de FG asigurând o mai bună epurație a substanțelor toxice până la valori de 170 mmHg.

Retenție azotată fixă (50-100 mg/dl).

Fiziopatologia marilor sindroame din IRC

1 Retenția substanțelor în sânge și țesuturi

În IRC crește concentrația unor substanțe ale metabolismului azotat pe măsură ce scade numărul nefronilor funcționali.

Ureea(20-50mg/dl) este principalul metabolism azotat reținut în plasmă, mare parte din azotul plasmatic neproteic.

Producția de uree depinde de aportul proteic alimentar și catabolismul proteic(100 gr proteine produc 30 gr uree).

Stări în care crește catabolismul proteic: infecții, deshidratări, operații, traumatisme, hemoragii digestive, corticoterapie.

Retenția de uree se explică prin:

- mecanism renal datorită scăderii FG, creșterii reabsorbției tubulare sau scăderii secreției tubulare a ureei.
- mecanism extrarenal datorită unui aport proteic crescut, catabolism proteic crescut și unor tulburări electrolitice(scăderea Cl).

Excreția de uree este în funcție de starea FG, este un test de orientare, nu măsoară gradul alterării renale decât în stadiile avansate.

Scăderea FG de 50 % sau 1/3 din normal crește ureea peste 50 mg % în IRC, mai departe orice scădere în continuare a FG este urmată de o creștere rapidă a ureei plasmatice(aspect de hiperbolă).

Creatinina plasmatică(0,8-1,2mg/dl) rezultă din degradarea continuă a fosfokreatinei musculare formată din trei aa: glicină, arginină și metionină; se elimină în mare parte prin FG; nu depinde de aportul alimentar și catabolismul proteic, depinde de masa musculară a subiectului; excreția la bărbat-20 –26 mg/kg /24h; excreția la femeie:14 –22 mg /kg /24 h; crește la scăderea FG sub 50 –60 ml / min.

Determinarea clearance-ului plasmatic este metoda cea mai fidelă de apreciere a funcției excretorii renale reziduale. S-a observat că rata producției de creatinină poate diminua în urma unui catabolism exagerat extrarenal al ei pe măsură ce IR progresează. În stadiile finale, creatinina indică imperfect FG reziduală.

Acidul uric crește în stadiile moderate și finale; în IRC cu FG mult diminuată este moderat crescută uricemia datorită creșterii uricolizei intestinale și sporirii excreției urinare fracționate a uraților; scăderea FG sub 15 ml / min. duce la scăderea reabsorbției tubulare a uraților și creșterea excreției fracționate.

2 Tulburări în excreția apei și Na

Homeostazia apei

Scăderea FG< 60ml/min determină tulburări în capacitatea de concentrare a urinei, manifestată prin poliurie, polidipsie, nicturie(uneori, poliuria poate lua aspectul de diabet insipid nefrogen). Rinichiul fiind incapabil de a elimina o urină concentrată, excretă o cantitate crescută de apă pentru a elimina substanțele dizolvate în urină .

Scăderea osmolarității sub 850 mosm./l este unul din semnele caracteristice ale IRC. În IRC terminală osmolaritatea urinară poate prezenta valori apropiate sau inferioare de osmolaritatea plasmatică.

Alterarea capacității de concentrare apare precoce în: PNC, polichistoză renală, nefropatia obstructivă, amiloidoză, hipercalcemie.

Oliguria în IRC apare în urma unor tulburări circulatorii, unor leziuni definitive sau reversibile și unor obstacole pe căile excretorii.

Homeostazia Na este afectată fie prin pierdere de Na fie prin retenție de sodiu. La o distrugere a nefronilor de 90% rinichiul își menține capacitatea de a excreta Na.

La scăderea FG, pentru menținerea echilibrului are loc un proces de adaptare tubulară în sensul reducerii reabsorbției fracționate a Na(FENa).

Echilibrul Na devine precar în stadiile terminale de IRC sau când apare un dezechilibru glomerulo - tubular și apar edeme.

Retenția de Na este mai rară și se produce prin: scăderea marcată și precoce a FG, creșterea secreției de ADH, în insuficiența cardiacă prin scăderea FG și prin ob-

stacol urinar cu scăderea eliminărilor de Na. IRC se asociază cu retenție de apă și sodiu în sindrom nefrotic și insuficiență cardiacă.

Din punct de vedere hidro-electrolitic în IRC cel mai frecvente sunt deshidratarea urmărirea a: dezechilibrului glomerulo tubular cu scăderea capacității de reabsorbție; diurezei osmotice(reducerea masei de nefroni); alterării funcțiilor tubulare și pierderea de Na; lipsa de răspuns la ADH.

Hiperhidratarea apare în SN și IC.

Tulburări în excreția K

Echilibrul K este în general păstrat până la IRC avansată, datorită creșterii excreției fracționate urinare a K (FEK) prin secreție tubulară(până la o FG sub 25%).

Hiper K apare în: stadiile avansate de IRC când diureza < 1l /24h; acidoză(scăderea pH-ului sanguin cu 0,1→creșterea K între 0,4 –1,2 mval/l); hipercatabolismul din infecții și febră(distrucția de aproximativ 100 mg din masa musculară eliberează în medie 10 mval de K); hemoliza acută; administrarea de diuretice care economisesc K: spironolactonă, triamteren, amilorid; administrarea în exces de K, aport alimentar de K.

Simptome: parestezii ale extremităților și regiunii bucale, modificări EKG. la un K de 6,5 –7,4 apar T înalte și QRS lărgit; K de 7-12mEq/l se produce stop cardiac; Hiper K în IRC are toleranță mai mare ca în IRA.

Hipo K este rară, în tulburări digestive cu pierdere de K; iatrogenă prin diuretice, laxative, glucoză, abuz de alcaline, în HTA malignă secundară hiperaldosteronismului și uretero sigmoidostomie.

Tulburările echilibrului acido-bazic

Acidoza metabolică apare în stadiile avansate de nefropatie cronică când FG este sub 25 ml/ min; se poate manifesta în unele nefropatii tubulo interstițiale cronice; depista biologic: bicarbonatul plasmatic 15- 20 mval/l; ↓pH sanguin sub 7,36; ↓PCO₂ 30 –22 urmărirea a hiperventilației, cloremie normală sau scăzută, retenție de fosfați și sulfați.

Alcaloza apare în două situații: când IRC se asociază cu pierderi extrarenale de acizi sau aport excesiv de alcaline și când se asociază cu acidurie selectivă cu pierderi de K, hipercalcemie și hipocloremie la care rinichiul reacționează prin eliminare de H.

Tulburări cardio – vasculare

Cele mai frecvente sunt: HTA, IC, pericardita, leziuni ale arterelor coronare, cerebrale, periferice.

La bolnavii cu hemodializă boala cardio vasculară este cauză de deces.

1. HTA se asociază cu IRC, de obicei precede IRC, fiind secundară nefropatiei.

2. IC congestivă consecință a HTA, leziunilor coronariene, anemii severe, hipervolemia iatrogenă prin administrarea de lichide, cord global mărit, cu nevoi de O₂ ale miocardului crescute, presiune diastolică în VS crescută; ±leziuni endocardice, boli de collagen, amiloidoza.

3. Pericardita, apare în 40-50% din cazurile de uremie cronică; mecanisme: toxic urmărirea hiperazotemiei; mecanic datorită supraîncărcării hidrice și a hipertrofiei

cardiace; infecțios datorită unor germeni; dismetabolice, ca urmare modificărilor hidro electrolitice și acido bazice; prin serozita exacerbată de sindromul hemoragipar caracteristic uremiei, la care se adaugă microtrauma produsă de contracția miocardului pe pericardul inflammat.

4. Angorul de efort, aritmiile cardiace(Ex, FiA, FluA, blocuri și tahicardii paroxis-tice).

Anemia și tulburări hemoragipare

Anemia este de tip normocrom și normocitar, rar macrocitară prin pierdere de vitB₁₂ în baia de dializă sau microcitară prin pierderi cronice de sânge. Apare întot-deauna când cretinina crește peste 4mg/dl și Clcr scade sub 25ml/min.

Mecanisme:

1. Producție medulară insuficientă de eritrocite prin: insuficiență medulară evidențiată, efectul intoxicației uremice asupra eritropoezei;

2. Scurtarea duratei de viață a hematiilor prin: acțiunea toxinelor uremice; deficit de vitB₁₂ și acid folic; hemodializa

3. Pierderi de sânge

Tulburările metabolismului fosfo- calcic

Scăderea FG din IRC determină:

- anomalii ale metabolismului fosfo-calcic ca: hiperfosfatemie; hipoCa; crește-re plasmatică a PTH; tulburarea metabolismului vit. D; absorbția defectoasă a vit. D la nivelul intestinului;
- leziuni osoase ca osteodistrofia osoasă manifestată prin: osteită fibroasă; osteomalacie, osteoscleroză sau osteoporoză ± calcificări la nivelul vaselor și țesu-turilor moi.

Tulburări neurologice

- neuropatia periferică apare la 2/3 din hemodializați și se manifestă prin: tulbu-rări senzitive și motorii la membrele inferioare; reflexe O-T diminuate sau abolite; forța musculară scade(stepaj în mers); anomalii EMG.

Mecanism necunoscut: acumulare de metaboliți toxici, deficiența unor metaboliți esențiali, dietă carentată, tratament inadecvat privind dializa. Nu sunt influențate de dializă.

- tulburări neuro psihice determinate de : complicații encefalice ale HTA; tulbu-rări hidro- electrolitice; acțiunea diverselor droguri.

Tulburări ale metabolismului lipidic

Arterioloscleroza este cauză majoră de mortalitate în IRC cu hemodializă. Ris-cul este reprezentat de: HTA; calcificări vasculare prin hiperparatiroidism; hiperuricemia; intoleranța la glucide.

În IRC înainte de dializă cresc trigliceridele, lipoproteinele pre beta –VLDL, colesterolul este normal, realizează HLP tip IV. La dializați scade HDL rezultat din colesterolul eliberat la peretele vascular(factor de risc), realizează HLP tipIII.

Tulburarea metabolismului glucidic în IRC se caracterizează prin: toleranță anormală față de glucoză; glicemia a jeun este normală dar toleranța la glucoză este scăzută; crește gluconeogeneza, hiperinsulinism; hiperglicogenemie. S-a observat că

la diabeticii cu IRC necesitățile de insulină sunt reduse, insulina fiind excretată și metabolizată în rinichi.

Tulburări hormonale: Tiroida: T_3 și T_4 crescute; TSH variabil; Cortizolul plasmatic; cresc 17 hidroxicorticoizii conjugați datorită scăderii eliminărilor renale, aldosteronul plasmatic crește în IRC cu HTA severă.

Tulburări digestive sunt evidente la un Clcr. de 10 –15 ml/min: inapetență ; uscăciunea gurii; gust metalic în gură, depozit lingual și halenă cu miros de amoniac

Tulburări respiratorii: bronșită; astmă; dispnee Cheyne – Stokes; respirație Kusmaul rar; plămân uremic.

Manifestări cutanate se prezintă ca: paloare galben murdară a tegumentelor și mucoaselor prin uremie, vasoconstricție periferică, piele uscată și pluriginoasă; prezența de hemoragii sclerotice și semne de grataj pledează pentru hipercalcemie, ureea eliminată prin transpirație se depune sub formă de cristale în papule mici, uremide, purpură, eriteme, vezicule, urticarie ± prurit violent.

Tulburările stării generale: epuizare fizică și psihică, scade capacitatea de muncă, topire musculară, slăbire, apatie, somnolență.

Se datorează: unui aport alimentar cu valoare biologică redusă, tulburărilor digestive, hipercatabolismului, factorilor endogeni secundari retenției azotate, edeme discrete maleolare și prezența sindromului nefrotic(semn de hidratare globală).

XVIII. ȘOCUL

Șocul este definit ca o stare patologică a organismului cu afectare severă a funcțiilor vitale; o stare de dezechilibru hemodinamic în care nu mai este asigurat transportul O_2 și a altor substanțe nutritive la țesuturi determinând deteriorări reversibile inițial și apoi ireversibile ale celulei.

Perfuzia organelor depinde de presiunea de perfuzie care la rândul ei depinde de: D.C. și R.V.P.(rezistența vasculară periferică).

RVP este produsul dintre lungimea vaselor și vâscozitatea sângelui = raza la pătrat a vasului. Deci aria secțiunii vasului este determinant major al RV și este reglată de tonusul musculaturii netede vasculare cu efect pe RV și pe presiunea de perfuzie.

Etiopatogenie: traumatisme, hemoragie, deshidratare, intoxicație, infecții, denuțrie gravă, psihice, etc.

XVIII.1. Stadiile șocului

I. Șocul compensat sau non-progresiv

Reprezintă faza inițială de răspuns, în care sunt inițiate mecanisme compensatorii permițând funcționarea normală a organismului. Reechilibrarea hidrică permite restabilirea TA și prevenirea hipoxiei tisulare rezultate din hipoperfuzie. Manifestările clinice sunt determinate de activarea SN simpatic și de răspunsul hormonal: paloare, dilatare pupilară, tahicardie, tahipnee, senzație de sete, transpirații și scăderea fluxului urinar.

Mecanisme compensatorii

Când presiunea sanguină este necorespunzătoare pentru a menține perfuzia tisulară și când se produce hipoxie celulară, ATP-ul se va produce prin glicozilare anaerobică care va menține temporar viabilitatea celulei.

Volumul sanguin și răspunsul vascular. În șoc se produc modificări ale volumului sanguin și ale vaselor, care la rândul lor alterează FC, RPT și SNV.

Modificările fluxului cardiac: $DC = VB(\text{volumul bătaie}) \times FC$. Frația de ejeție a ventriculului stâng este dependentă de întoarcerea venoasă. În șoc se produce scăderea întoarcerii venoase, care la rândul ei determină scăderea volumului bătaie și a FC. Compensarea fiziologică în cazul scăderii întoarcerii venoase este creșterea frecvenței cardiace și secreția hormonală pentru a menține lichidul intravascular.

Rezistența periferică totală este determinată de modificări în diametrul arteriolelor. Rezistența la flux este invers proporțională cu raza vasului. Presiunea sanguină crește prin vasoconstricție și scade prin vasodilatație dacă volumul de lichid este neschimbat. Arterioloconstricția în unele faze ale șocului este o compensare normală a presiunii sanguine scăzute și ajută la creșterea acesteia prin centralizarea volumului sanguin.

Acțiunea sistemului nervos simpatic

Stimularea SNS este esențială în reglarea fluxului și a presiunii sanguine prin creșterea FC și RPT. Ea realizează arterioloconstricție și crește RPT; venoconstricție care menține întoarcerea venoasă și creștere marcată a FC. În absența răspunsului vege-

tativ moartea se produce la pierderea a numai 15 – 20 % din volumul sanguin, iar în prezența acestuia la pierderea a 30 – 40 % din volumul sanguin.

Răspunsul hormonal. Hormonii implicați în șoc sunt: catecolaminele: noradrenalină (NA) și adrenalina (A); sistemul renină-angiotensină- aldosteron și hormonul antidiuretic – ADH.

Hormonii modifică diametrul arteriolar (cresc fluxul în organele vitale prin redistribuire) și încearcă să conserve volumul lichidian pentru a menține presiunea sanguină. A și NA eliberate la nivelul corticosuprarenalei stimulează terminațiile adrenergice. În șoc este stimulat SNS cu producerea în exces de catecolamine. NA secretată de terminațiile SNS determină efectele clinice ale vasoconstricției (paloare, transpirație). A eliberată de CSR are efecte metabolice de 5 – 10 ori mai mari decât NA. Scăderea TA stimulează sistemul R-A-A prin scăderea volumului și a presiunii de perfuzie; crește volumul sanguin prin aldosteron și rezistența periferică prin angiotensină II. ADH-ul sau vasopresina eliberat în lobul posterior al hipofizei ca răspuns la creșterea osmolarității plasmatice (deshidratare) și prin stimularea receptorilor de întindere atrială (secreție de FNA) de determină reabsorbție de apă la nivel renal prin creșterea permeabilității ductelor colectoare și a tubilor renali distali; crește astfel volumul plasmatic și se produce o urină mai concentrată; are și efect vasoconstrictor pe arteriole (crește RVP).

Producția energetică Mitocondriile necesită oxigen pentru oxidarea aerobică a carbohidraților. În șoc prin lipsa oxigenului, piruvatul se convertește în lactat fără a intra în ciclul Krebs. În urma acestui proces se produce o scădere marcată a moleculelor de ATP. Lactatul rezultă limitează producerea de ATP și apare acidoza lactică; acidul lactic se absoarbe în circulație și determină acidoză metabolică.

II. Șocul decompensat progresiv

Este o condiție în care răspunsurile compensatorii nu mai pot menține presiunea sanguină și perfuzia tisulară; apar complicațiile; glicoliza anaerobă desfășurată în prezența hipoxiei tisulare generează acid lactic și acidoză metabolică; fluxul sanguin sărac nu mai poate îndepărta CO₂ rezultând concentrații mari de H₂CO₃. Hipoxia determină depresia centrului vasomotor medular și depresia SNS. Se poate produce ischemie pancreatică. În circulație se eliberează factorul depresor miocardic, care scade contractilitatea miocardică și mai departe compromite fluxul sanguin sistemic.

Vasodilatarea și sistemul de „pooling (băltire)” rezultă în urma hipoxiei continue contribuie la deteriorarea organismului. Pe măsură ce șocul progresează se eliberează histamină și bradikinină care activează calea acidului arahidonic, ce va genera PGE₂ și PGI₂ ambele fiind vasodilatatoare.

Alți factori care duc la pierderea tonusului vascular periferic: acidoza, scăderea catecolaminelor de la nivelul musculaturii vaselor, scăderea activității SNS în urma hipoxiei cerebrale.

În această fază apare insuficiența de organe și dezvoltarea de complicații; scade orientarea temporo-spațială și apare bradicardia (în urma depresiei cardiace); diureza scade și poate coexista edemul pulmonar acut. Sunt comune distensia abdominală și ileusul paralic. Tegumentele devin reci și uscate; fără o intervenție rapidă pentru tratarea sursei de șoc se va instala stadiul ireversibil.

III. Șocul ireversibil

Este starea finală în care în ciuda tratamentului se produce decesul. Linia de demarcație între șocul decompensat și cel ireversibil este greu de intuit. Ireversibilitatea este determinată de acidoză, eliberarea de enzime distructive și moarte celulară ischemică (duce la insuficiență de organ: renal, cord, plămâni, creier).

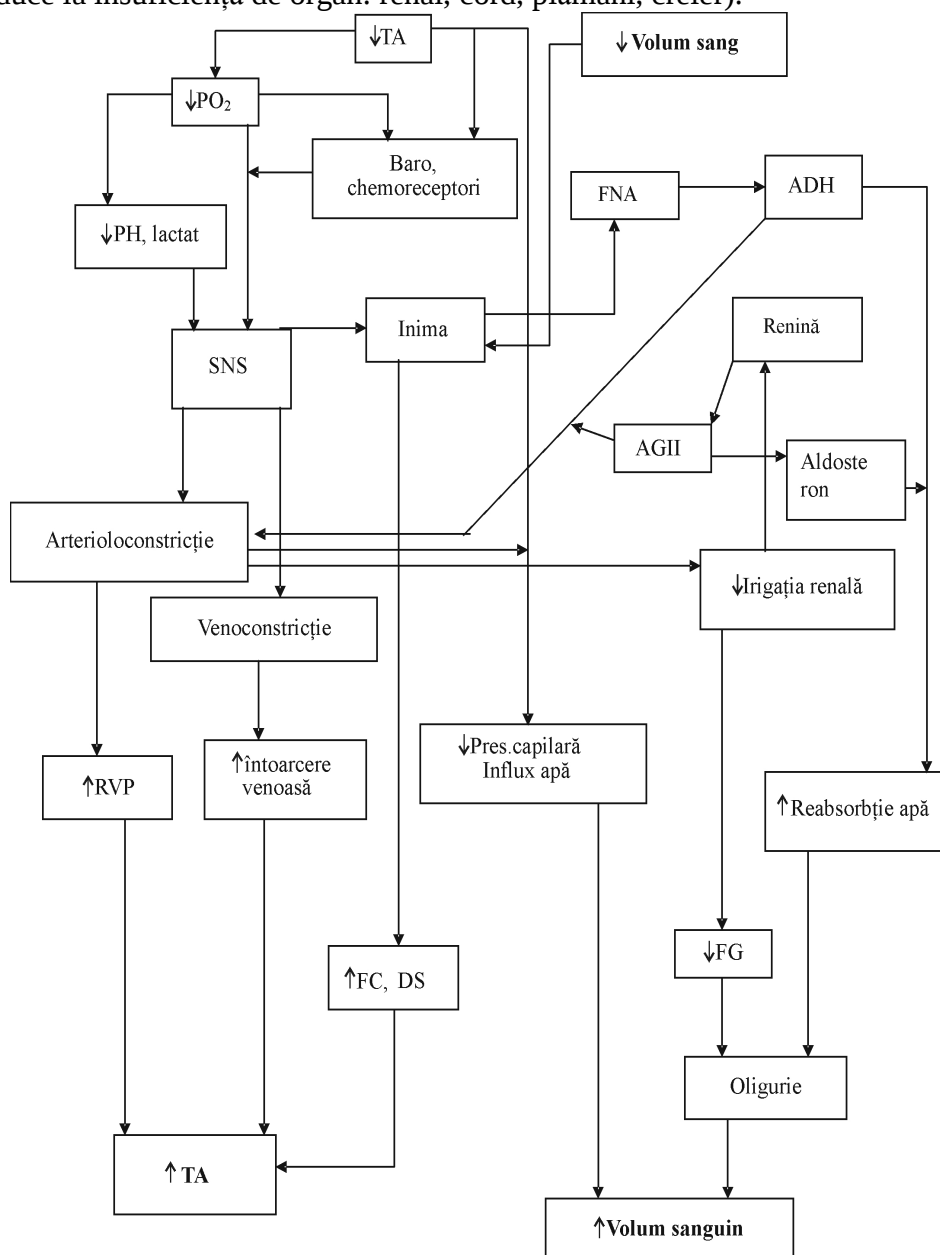
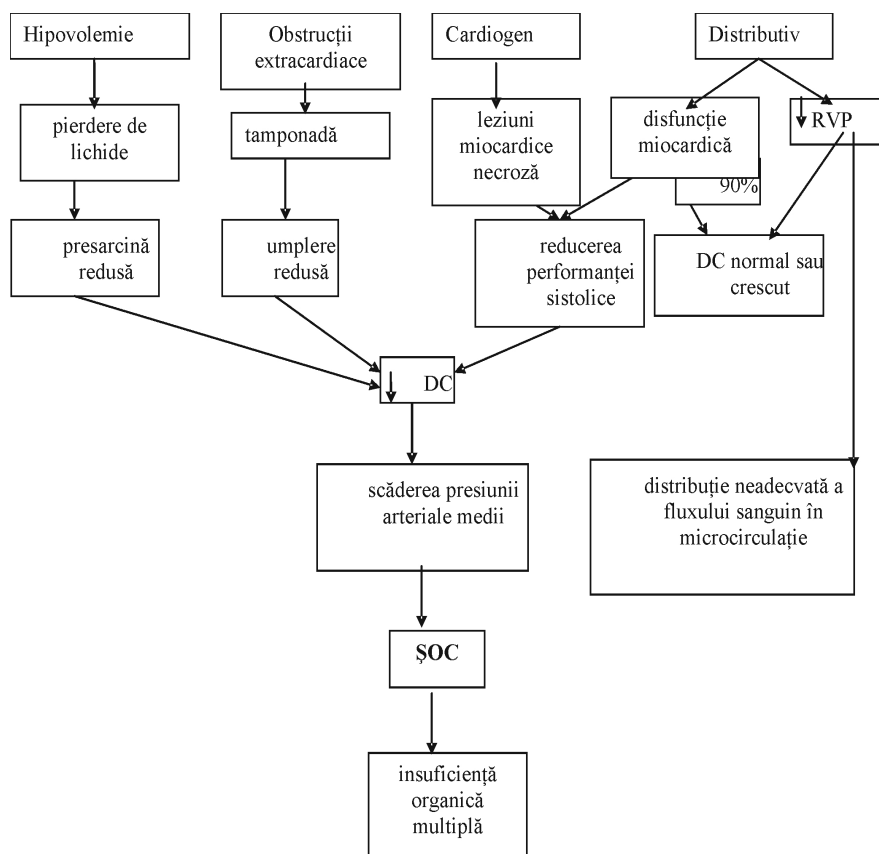


Fig. Mecanisme compensatorii în șoc

XVIII.2. Tipuri de șoc

Șocul se poate clasifica în funcție de: etiologie, mecanism fiziopatologic, manifestări clinice.



1. Șocul cardiogen produs de cauze miopatice: IMA, cardiomiopatia dilatativă, depresia miocardului; mecanice: regurgitări mitrale, DSV, bloc A-V anevrism de ventricul, stenoză aortică, stenoză hipertrofică idiopatică subaortică care determină obstruarea fluxului în ventriculul stâng; aritmii.

Șocul cardiogen este urmarea unei depresii severe a activității sistolice cardiace cu: TAS ≤ 80 mmHg; indice cardiac redus sub $1,8/\text{min}/\text{m}^2$; presiune de umplere ventriculară crescută în stânga peste 18 mmHg; pacientul obnubilat; diureză scăzută; extremități reci și cianotice.

În infarctul miocardic, miocardita acută și depresia miocardică secundară opririi cordului și intervențiilor chirurgicale pe cord, scade contractilitatea ventriculului stâng ajungându-se la insuficiență de pompă.

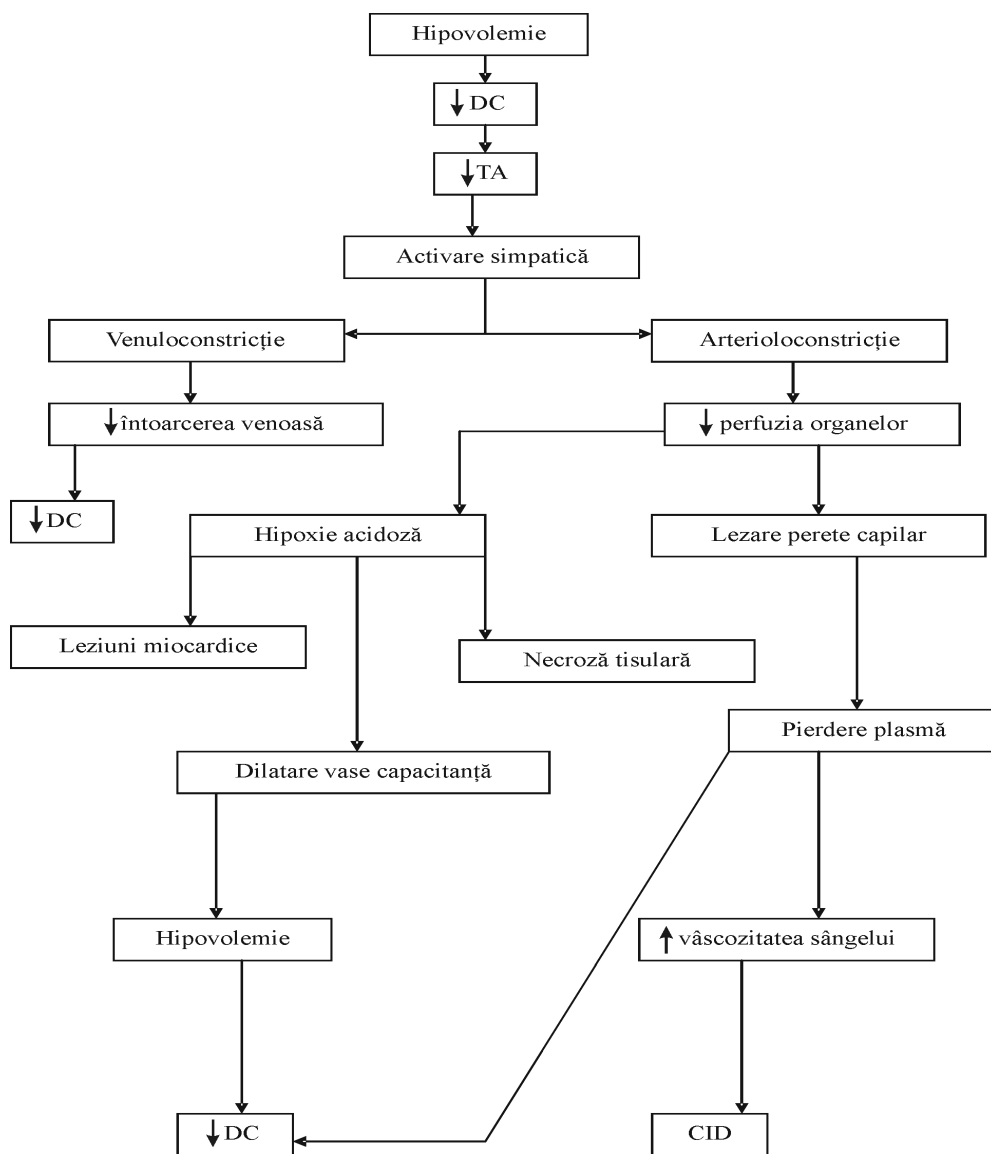
2. Șocul obstructiv extracardiac produs de: tamponada pericardică; pericardită constrictivă; embolia pulmonară severă; HTP severă; coarctația de aortă; datorită incapacității de umplere a ventriculului în diastolă scade debitul cardiac prin scăderea volumului bătaie.

3. Șocul hipovolemic din hemoragii gastro-intestinale, postoperatorie, hemofilia, naștere, traumatisme și depleție lichidiană.

Pierderile de sânge și lichide determină scăderea presarcinii, a volumului și presiunii ventriculare telediastolice dreaptă și stângă.

4. Șocul distributiv: șoc septic; supradozare de toxice; anafilaxia; șoc neurogen; șoc endocrinologic. Este caracterizat de o depresie severă a rezistenței vasculare periferice și afectarea inimii.

Șocul hipovolemic



Șocul hipovolemic, starea de “șoc clasic” sau șoc hipodinamic ce se produce prin scăderea volemiei. Scăderea volumului circulator, scade întoarcerea venoasă, se reduce fluxul cardiac de ieșire(scăderea indexului cardiac); scade presiunea sanguină, perfuzie tisulară devine necorespunzătoare; urmează reacția adrenergică cu modificări în circulația periferică; vasoconstricție intensă pe toate segmentele(arteriole, metarteriole, venule) în teritoriul splahnic, renal, tegumentar, muscular pentru menținerea fluxului coronarian și cerebral suficient(fenomen de centralizare a circulației), fenomen reactiv de apărare a organismului; se produce ischemie ± necroză; malfuncția organelor și șoc.

Șocul hemoragic apare prin pierdere masivă de sânge (și imediată) în hemoragii: gastro-intestinale, postoperatorie, hemofilia, naștere, traumatisme;

- sângerare sub 10% nu modifică TA
- sângerare între 15 – 20 % scade fracția de ejeție și TAS se reduce la 90-100 mmHg
- sângerare între 35 – 45 % scade fracția de ejeție și TA la zero.

Mortalitatea în șocul hemoragic este de 10 – 30%; manifestările clinice depind de volumul sanguin pierdut și de perioada în care se pierde; mecanismele compensatorii produc tahicardie medie sau severă, hipotensiune și vasoconstricție.

Traumatismele

Cele mai frecvente cauze de șoc traumatic sunt. Leziunile de strivire ale mușchilor și oaselor, plăgi împușcate, leziunile penetrante ale vaselor și viscerelor, leziuni care produc șoc prin pierdere masivă de sânge. O cantitate mare de sânge este reținută la nivelul organelor, țesuturilor și celui de al treilea spațiu înainte ca șocul să se manifeste. Ex: teaca musculară poate reține până la 1 litru de sânge rezultat în urma fracturării femurului sau secționării vaselor în urma fracturării femurului sau secționării vaselor femurale fără a se observa o creștere a diametrului ei; abdomenul reține o cantitate de lichid mai mare; traumatismele pot produce șoc și prin sepsis datorat rănilor deschise sau contaminării de la o peritonită.

Deshidratarea

În deshidratare apare șocul hipovolemic urmare pierderii masive de lichide prin: transpirații profuze, diaree, vărsături, diabet insipid, ascită, IRC faza poliurică, cetoacidoză diabetică, boala Addison, diureză osmotică, terapie diuretică.

Arsurile

În special cele de gradul III determină șoc hipovolemic datorită pierderii de proteine plasmatică la nivelul suprafeței de arsură; pierderea de lichide se datorează creșterii permeabilității endoteliului capilar care apare în primele 24 ore după arsură; se produc alterări ale metabolismului celular prin tulburarea homeostaziei electrolitice și alterării transportului de oxigen și substanțe nutritive la organe. În arsuri mediatorii chimici ai inflamației pot cauza: vasodilatație periferică, creșterea permeabilității capilare și pot favoriza ischemie tisulară la nivelul locurilor de arsură. Acești mediatorii agravează mecanismele compensatorii ale hipovolemiei și fac hipotensiunea mai profundă. Arșii sunt mai receptivi la infecții datorită pierderii barierei tegumentare și compromiterii sistemului imu

Șocul cardiogen

Șocul cardiogen se datorează compromiterii funcției cardiace, cauza principală este infarctul miocardic (în IMA șocul apare în 5-7% din cazuri). Nu răspunde bine la tratament. Mortalitate este mai mare de 80 %.

În infarctul miocardic șocul se produce dacă se pierde 40% din masa ventriculară stângă. Mecanismul compensator simpatic crește frecvența cardiacă, iar fluxul sanguin insuficient scade aprovizionarea cu O₂ și substanțe nutritive a musculaturii cardiace.

Crește rezistența periferică totală, iar vasoconstricția crește postsarcina, forțând miocardul să efectueze un lucru mecanic mai mare pentru a susține fracția de ejeție.

Presarcina crește datorită sistemului R-A-A și a diurezei scăzute. Hipotensiunea este susținută prin creșterea RVP. Se reduce fluxul sanguin în organe împiedicând funcționalitatea lor normală și forțând celulele să treacă la metabolism anaerob.

Clinic: grade diferite de edem pulmonar, hipotensiune severă, oligoanurie, tegumente reci și uscate, palide, senzoriu alterat, tahicardie, distensie abdominală, prezența de zgomete hidroaerice.

Șocul distributiv

Apare ca o consecință a vasodilatației masive ce apare în distribuția necorespunzătoare a volumului sanguin. Hipoperfuzia rezultă din șuntarea anormală a unui debit cardiac normal sau crescut. Volumul sanguin trece de la nivel central (organe esențiale) la nivelul patului vascular periferic, mai ales cel venos. În această formă de șoc volumul sanguin rămâne același, chiar se produce o creștere în capacitanță a vaselor periferice (scade RVP) ce determină scăderea întoarcerii venoase la nivelul cordului. Se produce astfel un dezechilibru între volum și capacitate vasculară. Stimularea simpatică nu poate corecta efectele vasodilatației.

Șocul neurogenic

Se produce la pierderea tonusului vasomotor prin vasodilatație generalizată, prin inhibarea SNS și stimularea SN parasimpatic; se produce vasodilatație și fenomenul de băltire al sângelui la nivelul vaselor de capacitanță (teritoriul splahnic sau periferic). Cauze:

- depresia centrului vasomotor central prin traumatisme,
- edem cerebral,
- anestezie generală profundă,
- leziuni medulare cervicale,
- supradozaj de medicamente (barbiturice, opiacee, tranchilizante).

Leziunile medulare și anestezia medulară înaltă întrerup calea simpatică, blocând vasoconstricția și stimulând vasodilatația. Persoanele cu leziuni medulare cervicale prezintă deseori bradicardie datorită efectelor SN parasimpatic asupra cordului.

Șocul septic

Șocul septic este acea stare de “șoc cald” cunoscut ca o stare hiperdinamică a circulației cu: index cardiac crescut; vasodilatație periferică; extremități calde și colorate (dacă nu este o leziune pulmonară), prezent în : stări septice și stări inflamatorii

neseptice ca resorbții de hematoame, remanierea plăgii traumatice sau operatorii, febră de resorbție, evoluție inflamatorie acută a unor boli autoimune.

Hipotensiunea este prezentă dar pulsul este amplu și extremitățile calde.

Apare prin sepsis generalizat ce determină hipotensiune, disfuncție organică, oligurie, acidoză lactică și alterarea stării generale. Frecvent este cauzat de endotoxinele, proteazele sau alte produse ale germenilor gram negativ. Are o rată de mortalitate de 60%. Germenii gram pozitiv pot influența șocul septic prin eliberarea de exotoxine, polizaharidul A, polizaharide capsulare, peptidoglicani, enzime și hemolizine; este punctul terminal al sindromului de răspuns inflamator sistemic (SIRS).

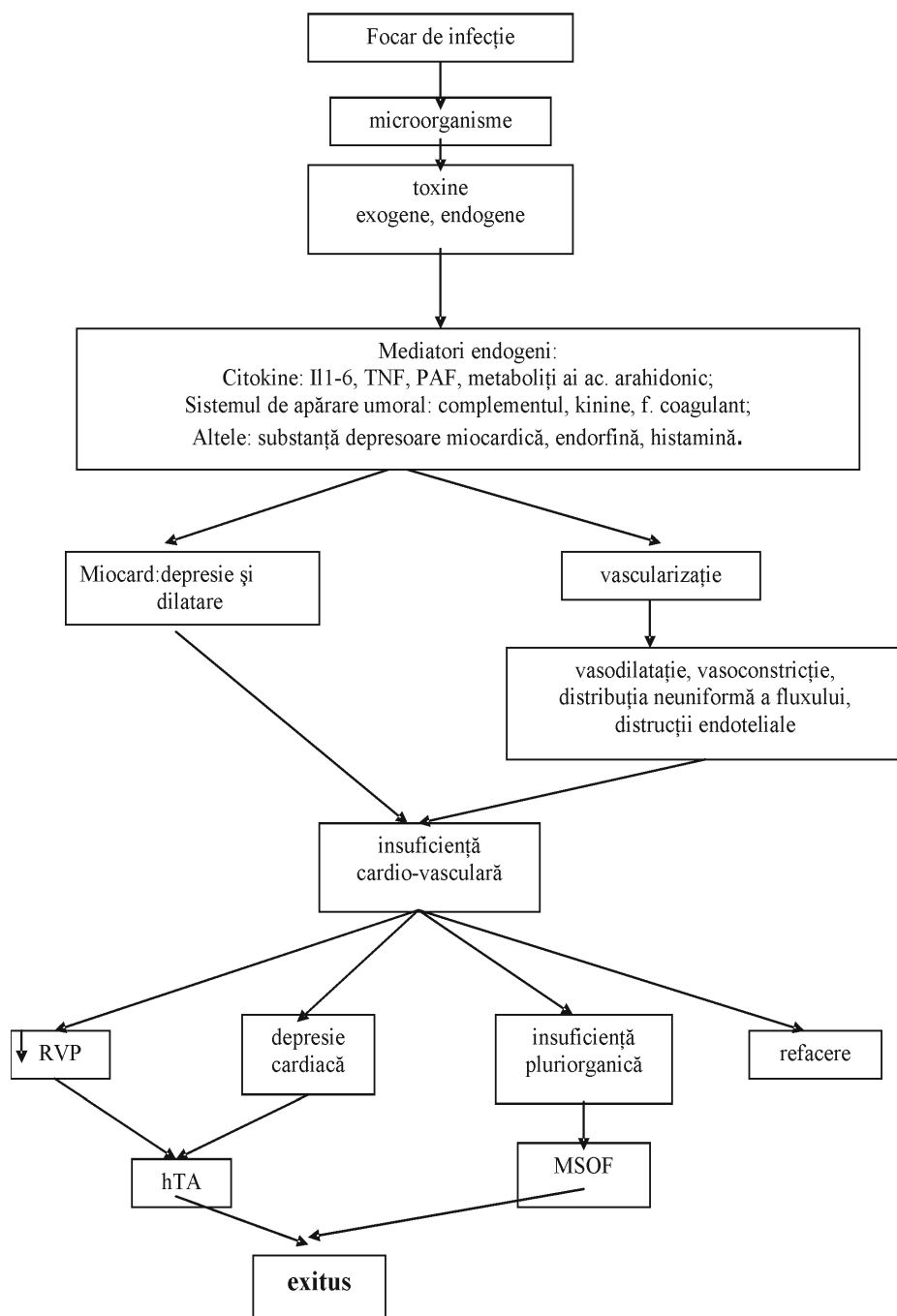
Organisme cauzatoare: E.Coli, Klebsiella, Proteus, Pseudomonas. Originea poate fi comunitară sau nozocomială prin complicații ale unor proceduri invazive. Mulți dintre bacili gram negativi produc hemolizine, proteaze și elastaze. Se produce distrugerea barierelor tisulare, a membranelor macrofagelor și imunglobulinelor. Acești bacili au o structură unică ce le favorizează supraviețuirea. Endotoxina este o lipopolizaharidă (LPZ) porțiune a membranei externe a bacilului gram negativ care inițiază manifestările clinice din sepsis. LPZ se leagă de o proteină transportoare care se atașează pe monocite și macrofage printr-un receptor specific de suprafață și induce eliberarea de TNF și IL-1. Sistemul macrofagic activat eliberează citokine, factori de coagulare, complement și prostaglandine. Aceștia determină lezarea capilarelor și creșterea permeabilității (este baza sindromului de detresă respiratorie). Endotoxina, TNF și IL stimulează oxid nitric sintetizat de macrofage și celulele musculare netede și se formează cantități mari de oxid nitric un puternic vasodilatator.

Șocul septic este asociat și cu deranjarea cascadelor proteolitice care controlează coagularea, metabolismul kininelor și activarea complementului.

Ibuprofenul (inhibitor de ciclooxygenază) blochează multe răspunsuri, chiar și creșterea indusă de endotoxine a ACTH, cortizol, A și NA.

În evoluție pot apare tulburări ale circulației periferice cu timp lent de revenire a pulsului capilar și chiar cu hipoxie (scăderea saturației cu O_2 a Hb). Se produce o discrepanță între performanța macrocirculației (stimulată ca la efort) și circulația periferică unde se produc tulburări de distribuție datorită prezenței unui edem interstițial, fenomenelor de agregare și coagulare intravasculară rezultând un șuntaj periferic cu neconcordanță între oferta și necesitățile de oxigen.

În evoluția șocului fenomenul de maldistribuire a circulației capilare, fenomenul de șuntaj periferic se manifestă prin creșterea saturației de O_2 a sângelui venos mixt dovedind o extracție diminuată de O_2 de către țesuturi, semn al tulburărilor circulatorii și a incapacității celulare de a utiliza O_2 (celulă); este momentul instalării leziunilor organelor diseminate care implică o mare gravitate.



Șocul anafilactic și reacțiile anafilactoidale

Șocul anafilactic este cea mai dramatică și mai rapid evolutivă formă de șoc ce apare în urma unei reacții alergice, explozive, în câteva secunde; colapsul vascular periferic apar în câteva minute; anafilaxia este o reacție IgE mediată. O reacție asemănătoare apare și-n absența IgE și se numește reacție anafilactoidă.

Mecanismele alergice în șocul anafilactic: alergenii se leagă de moleculele IgE specifice de pe suprafața mastocitelor determinând degradarea celulelor mastoide și eliberarea de substanțe vasoactive, chemotactice și de mediatori enzimatici. Histamina determină vasodilatație, bronhoconstricție și creșterea permeabilității vasculare. Apar manifestări clinice determinate de obstrucția căilor aeriene superioare și inferioare, de malfuncțiile aparatului cardiovascular și gastrointestinal. Mecanismele prin care complexul antigen – anticorp induce șocul sunt direct legate de efectele substanțelor eliberate. De obicei el se datorează hipotensiunii determinată de vasodilatația profundă și de fluxul sanguin scăzut. Mecanismele compensatorii nu pot interveni în această formă de șoc datorită rapidității evoluției ei. Hipoxemia determină anaerobioză și producere de acid lactic.

Cea mai frecventă formă de reacție anafilactoidă este obținută prin injectarea de anestezice locale în proceduri chirurgicale minore, după substanțe de contrast sau antibiotice.

XVIII.3. Complicațiile șocului

Cauze: vasodilatație cu perfuzie tisulară necorespunzătoare; alterarea endoteliului capilar; activarea factorilor de coagulare.

Acidoza lactică

În absența oxigenului celulele sunt forțate să intre în metabolism anaerob, acidul piruvic este convertit în acid lactic. Acidul lactic prelungește starea de anaerobioză și scade contractilitatea miocardică accentuând hipoxia tisulară.

Sindrom de detresă respiratorie a adultului (SDRA)

În șocul prelungit datorită hipoxiei severe se produce lezarea pereților alveolari și apare pneumonita interstițială (plămânul de șoc) considerată ca mecanism principal în SDRA; la aceasta se adaugă și lezarea directă sau indirectă a membranei alveolo – capilare. Cauze directe sunt pneumonita de aspirație și inhalarea de substanțe toxice. Cauze indirecte sunt răspunsul sistemic în caz de sepsis, traumatisme sau pancreatită. Indiferent de cauză se produce o lezare acută a plămânului datorată unui răspuns masiv inflamator al țesutului pulmonar. Macrofagele alveolare și activarea endotoxinică a complementului atrage și activează neutrofilele care vor elibera o serie de mediatori toxici, care la rândul lor distrug membrana alveolo – capilară crescându-i permeabilitatea. Mediatori: enzime proteolitice, ROS, PG, leucotriene și PAF.

Clinic: dispnee, infiltrate pulmonare diseminate ce produc hipoxie refractară. Acidoza respiratorie apare în stadiile finale cu hipercapnie accentuată.

CID (coagulare intravasculară diseminată)

Apare secundar unor leziuni masive ale organismului în stare de șoc. Mecanismul principal este de agregare plachetară anormală și activarea factorilor de coagulare, ca răspuns se produce o coagulare generalizată la nivelul microcirculației, se vor consuma fibrină, trombocite și alți factori de coagulare ceea ce va iniția fibrinoliza. Fibrinoliza activă produce și eliberează produși de degradare a fibrinei care alături de consumul excesiv de trombocite și factor de coagulare întrerupe procesul normal de coagulare și produce hemoragie. Clinic sunt prezente simptome ale coagulării în microcirculație, incluzând tegumente marmorate, pat unghial cianotic și simptome de sângerare difuză. Este un cerc vicios al coagulării și anticoagulării.

Sindromul disfuncției organice multiple (MODS)

Reprezintă pierderea progresivă a funcției la două sau mai multe organe în urma unei leziuni majore. Cea mai comună cauză este șocul septic. Mortalitatea este corelată cu numărul de organe afectate ajungând până la 80 – 100 % când sunt afectate mai mult de trei organe și până la 45 – 55% când sunt afectate două organe.

Deseori începe cu insuficiență pulmonară manifestată prin SDRĂ urmată rapid de IR. Când mecanismele de compensare sunt depășite, scăderea circulației în corticala renală poate determina necroză tubulară acută și IR. Efectele cardiovasculare apar datorită mediatorilor septici sau depresiei miocardice indusă de șoc.

Disfuncția miocardului poate exacerba ischemia miocardică, creșterea presiunilor diastolice reduce gradientul presional pentru perfuzia miocardului la care se adaugă tahicardia care timpul disponibil pentru umplerea diastolică. În sepsis reactivitatea la catecolamine este redusă.

Sunt frecvente afectările gastro-intestinale și hepatice (ileus paralytic, alterarea testelor hepatice), este compromisă funcția de sinteză și detoxifiere a ficatului; cresc transaminazele, LDH și bilirubina; ischemia hepatică afectează centrul lobulului hepatic, cel venos și crușă capătul arterial; este prezentă congestia centrală și necroza centrolobulară.; șocul septic afectează canaliculele biliare prin toxinele bacteriene, crește mai mult bilirubina decât transaminazele. Căderea sistemului imun scade capacitatea de apărare, producându-se infecții cu germeni oportuniști. CID accentuează mai mult hipoxia tisulară.

Sunt prezente și anomalii ale coagulării, mai ales în șocul septic și traumatic; activarea cascadei coagulării poate determina coagulare intravasculară diseminată cu trombocitopenie, anemia hemolitică microangiopatică, scăderea fibrinogenului și prezența de produși de degradare ai fibrinei în circulație.

Bibliografie

1. Aronca M Glicozilarea neenzimatică a proteinelor, Casa cărții de știință, 2000,
2. Ban V. Curs de fiziopatologie generală, Litografia UMF Cluj-Napoca, 1991,
3. Barbu Romel Rinichiul Fiziopatologie clinică, Editura Militară, București, 1988,
4. Barbu Romel Fiziopatologie, Editura Didactică și Pedagogică București, 1980,
5. Badescu Magda Fiziopatologie generala, Editura Cantes, 1999,
6. Bâră Constantin Imunologie fundamentala, Editura Medicală, 1996,
7. Bota Virgil Biochimie, Litografie ULB Sibiu, 1993,
8. Bullock Barbara Focus on Pathophysiology, Lippincott, Philadelphia, 2000,
9. Bullok John, JosephB, Michael B.Wang, physiology, Philadelphia baltimore, 1994,
10. Campillo B. Nutritional and metabolic consequences of basal hyperinsulinemia in alcholic liver cirrhosis: relationship with postprandial changes in erythrocyte insulin-receptor affinity, Nutrition 1994,
11. Carol Wattson Porth, Concepts of altered health states, JB Lippincolt Company Philadelphia, ed. a 3 a, 2000,
12. Champe Pamela Biochemistry 2nd Edition, Editura Lippincott-Raven, 1998,
13. Cucuianu Mircea Hemostaza, Editura Dacia, Cluj-Napoca, 1994,
14. Exarcu T. Fiziologia și fiziopatologia hemodinamicii vol. II, Editura Medicala, București, 1985,
15. Exarcu T. Fiziologia și fiziopatologia excreției, Editura Medicala, București, 1980
16. Fryburg D. Insulin-like growth factor I exerts growth hormone- and insulin-like actions on human muscle protein metabolism Sursa American Journal of Physiology 1994,
17. Gligor Elena Fiziopatologie, Casa Cărții de Știință, Cluj-Napoca, 2002,
18. Gligor Elena Fiziopatologie vol. I-II, Casa Cărții de Știință, Cluj-Napoca, 1998,
19. Gaiter Am. Relation between blood pH and ionized calcium during acute metabolic alteration of the acid-base balance in vivo, Scandinavian Journal of Clinical & Laboratori Investigation,
20. Geormăneanu M. Patologie indusă prenatal, Editura Medicală București, 1978,
21. Haraki T. Clinical characteristics of double heterozygotes with familial hypercholesterolemia and cholesteryl ester transfer protein deficiency, Atherosclerosis 1997,
22. Harrison, Principiile medicinei interne, Ed. Teora 2001, vol I și II,

23. Jurado RL. Low anion gap. Southern medical Journal iulie 1998,
24. Jacques Wallach Interpretarea testelor de diagnostic, Ed. Internațional, Philadelphia, Baltimore, Londra, 2004,
25. Kondrup J. Effect of long-term refeeding on protein metabolism in patients with cirrhosis of the liver, British Journal of Nutrition 1997,
26. Lam Wf. Effect of acute hyperglycaemia on basal and fat-induced exocrine pancreatic secretion in humans, Clinical Science 1997,
27. Landau Br. Limitation in estimating gluconeogenesis and Cori cycling from mass isotopomer distributions using (U-13c6)glucose,
28. Levinson Warren Medical Microbiology & Immunology 4th edition, Editura Appleton & Lange, 1996,
29. Manea Pleșca L. Manual de fiziopatologie generală, Tipografia UMF, Cluj-Napoca, 1998
30. Marin Florea, Tratat elementar de explorări clinice, biochimico-umorale și morfofuncționale în medicină, Editura Dacia, Cluj-Napoca, 1998,
31. Majo G, Joris I, Apoptosis, oncosis, necrosis: an overview of cell death, Am, J. Pathologie, 1995,
32. Mederie Claudia Speciile reactive ale oxigenului, Ed. Mirton, Timișoara 1998,
33. McCord JM, Oxygen derived free radical in post ischemic tissue injury, NEnglad, Journal 1985,
34. Mehta I,j, Saldeen P.G, RandK, interactive role of infection, inflammation and tradițional risk factors in atherosclerosis and coronary artery disease, J.Am, Coll.Cardiology, 1998,
35. Meyer C. Abnormal renal and hepatic glucose metabolism in type 2 diabetes Mellitus, Journal of Clinical Investigation 1998,
36. Nechifor M. Leucotrienele, Ed. Medicală, 1987,
37. Nicholls Mg. The importance of the renin-angiotensin system in cardiovascular Disease, Journal of Human Hypertension 1998,
38. Olinic Nour Cardioterapia Ischemică, Editura Closium, Cluj-Napoca, 1998,
39. Păun Radu Tratat de medicină internă, vol I-IV, Editura Medicală București, 1984, 1984, 1988, 1992,
40. Pieptea Radu Diabetul zaharat în clinica medicală, Editura Academiei Române, București, 1989,
41. Pop Angela Patologia mucoasei orale, Editura Didactică și Pedagogică R.A., București, 1999,
42. Popa Constantin Neurologie, Ed. Național, 1997,
43. Popa George Actualități în Hematologie, Editura Junimea, Iași, 1980,
44. Porth Mattson C. Pathophysiology, Lippincott, Philadelphia, 1990,
45. Rathbone B. J. Helicobacter pylori and gastro intestinal disease, Oxford, Blackwell, 1992,
46. Sabău Marius Fiziologia inimii, Universitz press, Târgu-Mureș,

47. Saragea Marcel Tratat de fiziopatologie vol. I-III, Editura Academiei Române, București, 1994
48. Șuteu Iuliu Șocul, Editura Militară, București, 1980,
49. Ștefan Sorin Aramă Fiziopatologie, Ed. Cerma București 1999,
50. Ștefan Silbernagil, Florian Lang Atlas de poche de phziopathologie, Medecine Science, Paris 2000,
51. Ursea Nicolae Esentialul în nefrologie, Editura Fundația Română a Rinichiului, București, 2000,
52. Ursea Nicolae Actualități în nefrologie, Editura Fundației România de mâine, București, 2000,
53. Vlaicu Roman, Corneliu Dudea Diagnosticul Bolilor Cardio-Vasculare Editura Medicală, București 1979,
54. Zăgreanu Ioan Electrocardiografie clinică, Editura Dacia, Cluj-Napoca, 1976,
55. Zeana Corneliu Caiet de EKG comentate, Editura Medicală, București, 1988,
56. Zeana Corneliu Imunologie clinica, Editura Medicala, București, 1980,
57. Zdrenghea D. Testarea de stres în cardiopatia ischemică, Ed. Sincron, Cluj Napoca, 1992,

CUPRINS

Prefață-----	1
Abrevieri-----	2
I. Introducere în fiziopatologie-----	4
II. Teren, constituție, reactivitate-----	5
III. Boala-----	10
III.1 Etiologia generală-----	11
III.2 Patogenia-----	17
III.3 Perioada de evoluție a bolilor-----	20
IV. Inflamația-----	23
IV.1 Etapa efectorie-----	24
IV.2 Participarea umorală-----	27
IV.3 Modificări sistemice-----	31
IV.4 Clasificare-----	31
IV.5 Vindecare-----	32
V. Temperatura-----	34
V.1 Reglarea temperaturii-----	34
V.2 Tulburările homeostaziei termice-----	35
V.3 Febra-----	35
V.4 Tipuri de febră-----	37
V.5 Hipertermia-----	38
V.6 Hipotermia-----	39
VI. Metabolismul proteic-----	40
VI.1 Proteine de fază acută-----	41
VI.2 Fiziopatologia aminoacizilor-----	42
VI.3 Fiziopatologia nucleoproteinelor-----	43
VI.4 Tulburările proteinelor plasmatiche-----	46
VII. Metabolismul lipidic-----	47
VII.1 Lipoproteinele-----	49
VII.2 Hiperlipoproteinele-----	51
VII.3 ASC-----	53
VIII. Metabolismul glucidic-----	57
VIII. 1Reglarea metabolismului HC-----	57
VIII.2 Hipoglicemia-----	60
VIII.3 Hiperglicemia-----	60
IX. Echilibrul acido bazic-----	68
IX.1 Acidoza metabolică-----	70
IX.2 Alcaloza metabolică-----	71
IX.3 Acidoza respiratorie-----	72
IX.4 Alcaloza respiratorie-----	73
X. Metabolismul hidro-electrolitic-----	74

X.1 Reglarea circulației hidroasaline-----	74
X.2 Patologia sodiului-----	75
X.3 Patologia potasiului-----	77
X.4 Patologia magneziului-----	79
X.5 Echilibrul hidric-----	81
XI. Fiziopatologia sângelui-----	86
XI.1 Anemia-----	86
XI.2 Poliglobulia-----	88
XI.3 Patologia leucocitară-----	89
XII. Fiziopatologia durerii-----	90
XIII. Hemostaza-----	94
XIII.1 Hemostaza primară-----	94
XIII.2 Hemostaza secundară-----	103
XIII.3 Fibrinoliza-----	105
XIII.4 Coagularea intravasculară diseminată-----	107
XIV. Fiziopatologia aparatului digestiv-----	110
XIV.1 Fiziopatologia motricității-----	110
XIV.2 Fiziopatologia secrețiilor digestive-----	112
XIV.3 Fiziopatologia pancreasului exocrin-----	117
XIV.4 Fiziopatologia sindroamelor hepatice-----	119
XIV.5 Fiziopatologia secreției și excreției biliare-----	123
XV. Fiziopatologia aparatului respirator-----	126
XV.1 Tulburări de ventilație-----	128
XV.2 Tulburări ale circulației pulmonare-----	130
XV.3 Tulburări ale schimburilor gazoase-----	130
XV.4 Fiziopatologia astmului bronșic-----	132
XV.5 Fiziopatologia BPOC-----	133
XVI. Fiziopatologia aparatului cardio-vascular-----	136
XVI.1 Cardiopatia ischemică-----	136
XVI.2 Aritmiile cardiace-----	142
XVI.3 Insuficiența cardiacă-----	146
XVI.4 HTA-----	157
XVII. Fiziopatologia aparatului excretor-----	166
XVII.1 Insuficiența renală acută-----	166
XVII.2 Insuficiența renală cronică-----	170
XVIII. Șocul-----	177
XVIII.1 Stadiile șocului-----	177
XVIII.2 Tipuri de șoc-----	180
XVIII.3 Complicațiile șocului-----	186
Bibliografie-----	188

